

第28回

# 日本毒性病理学会総会 および学術集会

毒性病理とリスク評価・社会への還元

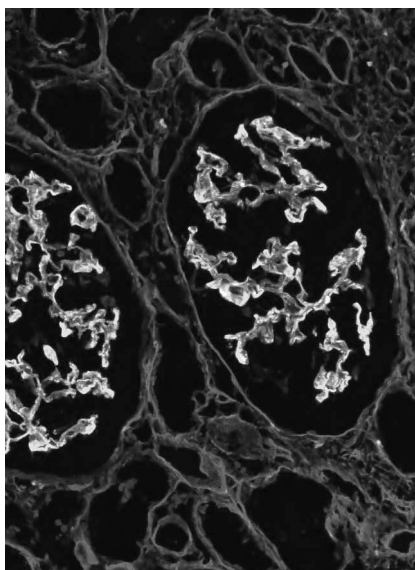
講演要旨集

日時 2012年2月2日(木)・3日(金)

会場 学術総合センター 一橋記念講堂



# 医薬品開発にかかる時間を短縮



## デジタル病理学で探索、前臨床試験、治験に要する開発時間を短縮

- ・ 組織の画像解析の客観性を向上
- ・ 研究に特化したツールを最大限に活用
- ・ 遠隔病理診断の世界的会議が可能
- ・ バイオマーカー解析を標準化

ScanScope®システムと Spectrum™ ソフトウェアを使うと、デジタル病理学情報をひとつに統合された環境で作成、アクセス、分析、共有できます。



詳しくはアペリオまで  
お問い合わせください  
[www.aperio.com](http://www.aperio.com)

 **aperio**  
Improving Patient Care  
Through Digital Pathology

TMA 研究 ・ GLP 準拠 ・ バイオマーカー探索 ・ 毒物学 / 安全性

アペリオ製品は特定の臨床応用に関してFDAの認証を受けている他、研究における使用を対象としています。  
© 2011 Aperio. All rights reserved. ScanScope® および Spectrum™ はAperioの商標です。 IMC-3500-A

# 第28回 日本毒性病理学会総会および学術集会

## 目 次

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会概要	1
年会長挨拶	3
会場への交通案内	5
会場案内	6
参加者へのご案内	10
座長の先生方へ	11
発表者の先生方へ	12
協賛法人・企業一覧	17
日本毒性病理学会のあゆみ	19
日程表	20
司会・座長一覧	22
プログラム	
特別講演	24
シンポジウム	24
若手ワークショップ	25
ポスター	27
講演要旨	
特別講演	47
シンポジウム	53
若手ワークショップ	57
ポスター	67
発表者索引	123
IATP レクチャー	129



# 第28回 日本毒性病理学会総会および学術集会

## The 28th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 期 日                   2012年2月2日(木)・3日(金)
2. 会 場                   **一橋記念講堂**  
(独立行政法人国立大学財務・経営センター 学術総合センター)  
〒101-0003 東京都千代田区一ツ橋 2-1-2 Tel: 03-4212-6321
3. 年会長                 **西川 秋佳**  
(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長)

### 4. プログラム委員会

委員長 中山 裕之 (東京大学)  
委 員 宇和川 賢 (日本化学工業協会)  
大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)  
小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)  
小野寺 博志 (医薬品医療機器総合機構)  
鈴木 雅実 (中外製薬株式会社)  
中江 大 (東京都健康安全研究センター)  
平川 忠 (日本食品添加物協会)  
務台 衛 (田辺三菱製薬株式会社)  
吉田 敏則 (残留農薬研究所)  
吉見 直己 (琉球大学)  
(50音順)

### 5. 事務局

**【会期前】** 第28回日本毒性病理学会総会および学術集會事務局  
国立医薬品食品衛生研究所 病理部  
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1  
Tel: 03-3700-9821 Fax: 03-3700-1425  
E-mail: jstp28@nihs.go.jp

**【会期中】** 2012年2月2日・3日  
担当者携帯：080-2618-2776

### 6. 学会協力 (学会事務局補佐)

株式会社アイペック  
〒170-0002 東京都豊島区巢鴨 1-24-12  
Tel: 03-5978-4067 Fax: 03-5978-4068  
E-mail: jstp28@ipecc-pub.co.jp



## 年会長挨拶

昨年3月11日の東日本大震災から未だ復興の途上にあり、現在も窮屈な生活を余儀なくされている被災者の皆様には心よりお見舞い申し上げます。

さて、この度、第28回日本毒性病理学会総会および学術集会を2012年2月2日（木）から翌3日（金）に一橋記念講堂（東京都千代田区）にて開催する運びとなりましたので、謹んでご挨拶申し上げます。

近年、医薬品、食品中の化学物質等、我々の生活を取り巻く化学物質のリスク評価に対する国民の感心は高まり、化学物質のヒト健康影響評価に携わる毒性病理学研究者の社会的責任も益々増しております。本学術集会では、プログラム委員会委員長に中山裕之先生（東京大学農学部教授）にご就任いただき、医学・獣医学系大学、公立研究機関、企業からの11名の先生方に学術集会の企画を進めていただくとともに、事務局（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター病理部内）一同で学術集会の開催準備を進めて参りました。「毒性病理とリスク評価、社会への還元」を開催テーマに、国内外の先生方による「Principles for the risk assessment of chemicals in food as applied by FAO/WHO expert meetings」及び「医薬品行政への毒性病理の貢献と今後に期待するもの」と題した特別講演、「毒性発現機序からみたリスク評価の現実」をテーマとしたシンポジウム及び「毒性病理を基盤としたメカニズム研究」に関する若手ワークショップを企画しております。

同学術集会の懇親会は、一橋記念講堂の真向かいに位置しております如水会館で学術集会第1日目夕方に開催しますので、会員相互の懇親を十分に深めて頂きたいと思っております。さらに、本会開催に際しまして、多くの関連企業・団体様より寄付、ランチョンセミナー、企業展示、広告等多くのご協賛を頂き、厚く御礼申し上げます。

例年通り、学術集会前日の1日（水）には、同講堂において、日本毒性病理学会主催の毒性病理学専門家資格認定試験の問題解説および第24回スライドカンファランス「造血系、免疫系、骨格系、皮膚・乳腺および軟部腫瘍」およびIATPレクチャーが開催されます。2月3日には、評議員会及び総会の開催を予定しておりますので、評議員・会員の多数のご出席をお願いいたします。

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会が、今後の毒性病理学の発展に寄与できるような充実した学術集会となり、会員の皆様にとっても実りの多い機会となりますことを心より念願致します。

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会  
年会長 西川 秋佳





# 会場への交通案内

## 一橋記念講堂 (独立行政法人国立大学財務・経営センター 学術総合センター)

〒101-0003 東京都千代田区一ツ橋 2-1-2 Tel: 03-4212-6321

### ■電車利用の皆様へ

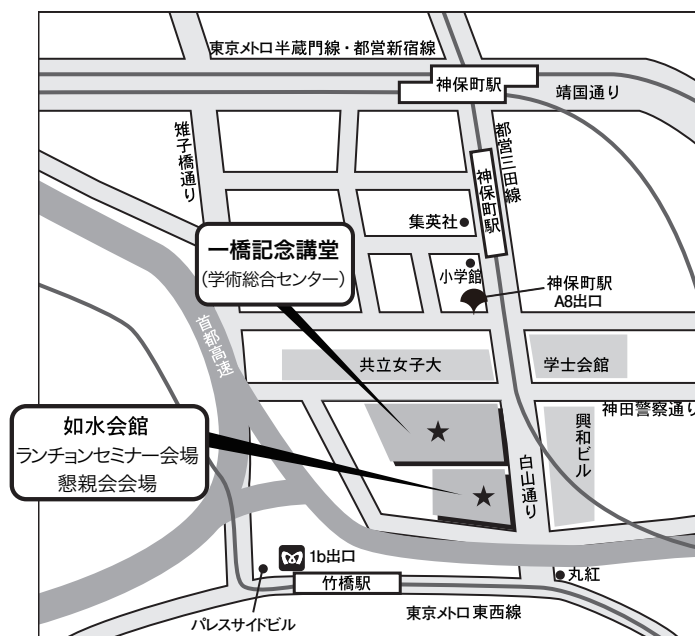
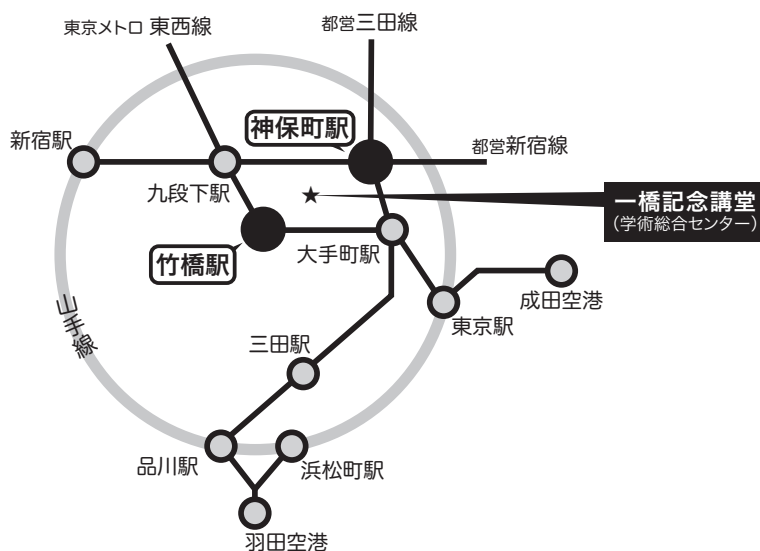
東京メトロ半蔵門線／都営地下鉄三田線・都営地下鉄新宿線「神保町」A8 出口 徒歩 3 分  
東京メトロ東西線「竹橋」1b 出口 徒歩 4 分

### ■羽田空港からの主なアクセス (約 60 分)

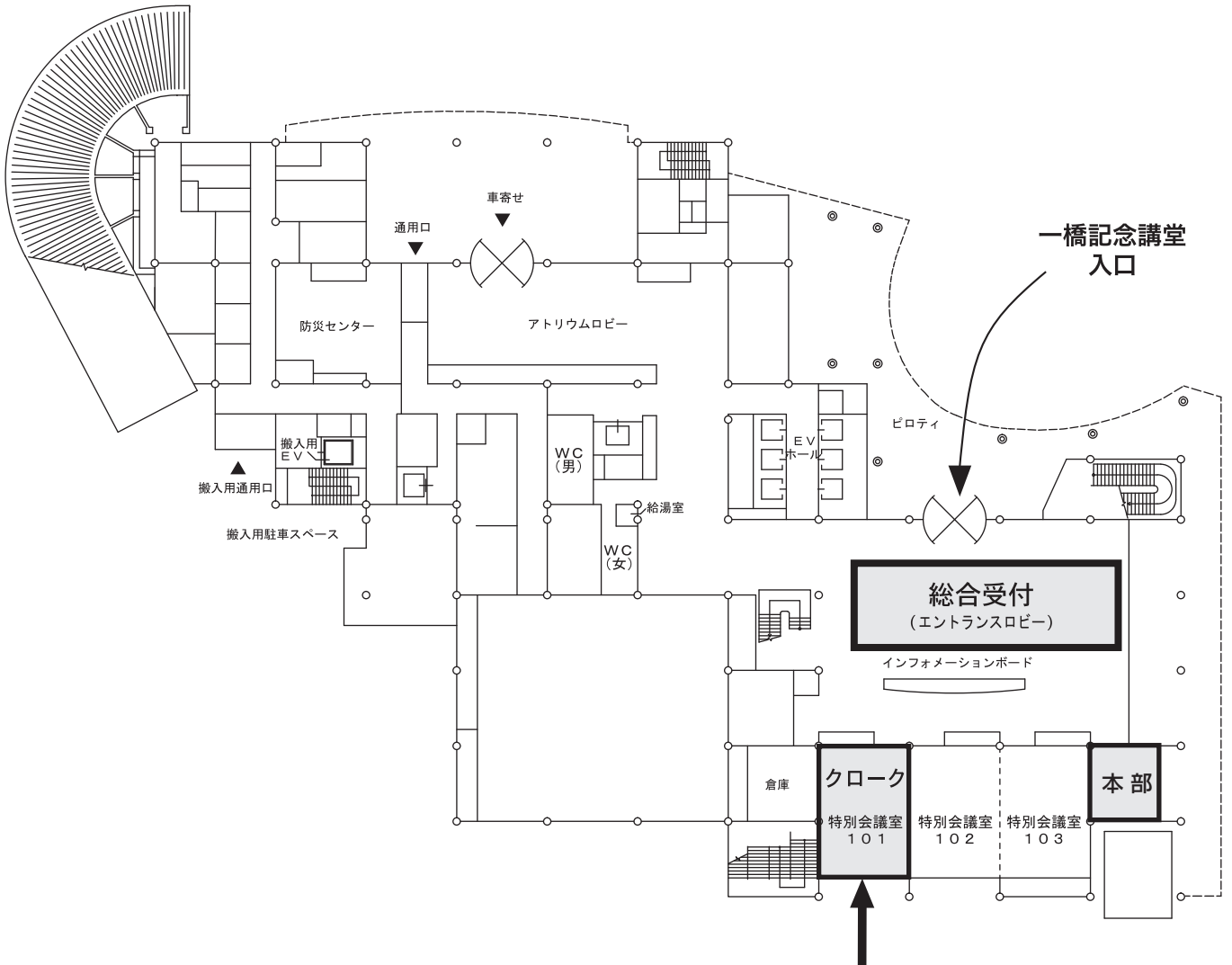
羽田空港——品川——三田——神保町 A8 出口 徒歩 3 分  
(京急線) (都営浅草線) (都営三田線)

### ■東京駅からの主なアクセス (約 20 分)

東京駅——大手町——神保町 A8 出口 徒歩 3 分  
(東京メトロ丸の内線) (都営三田線)



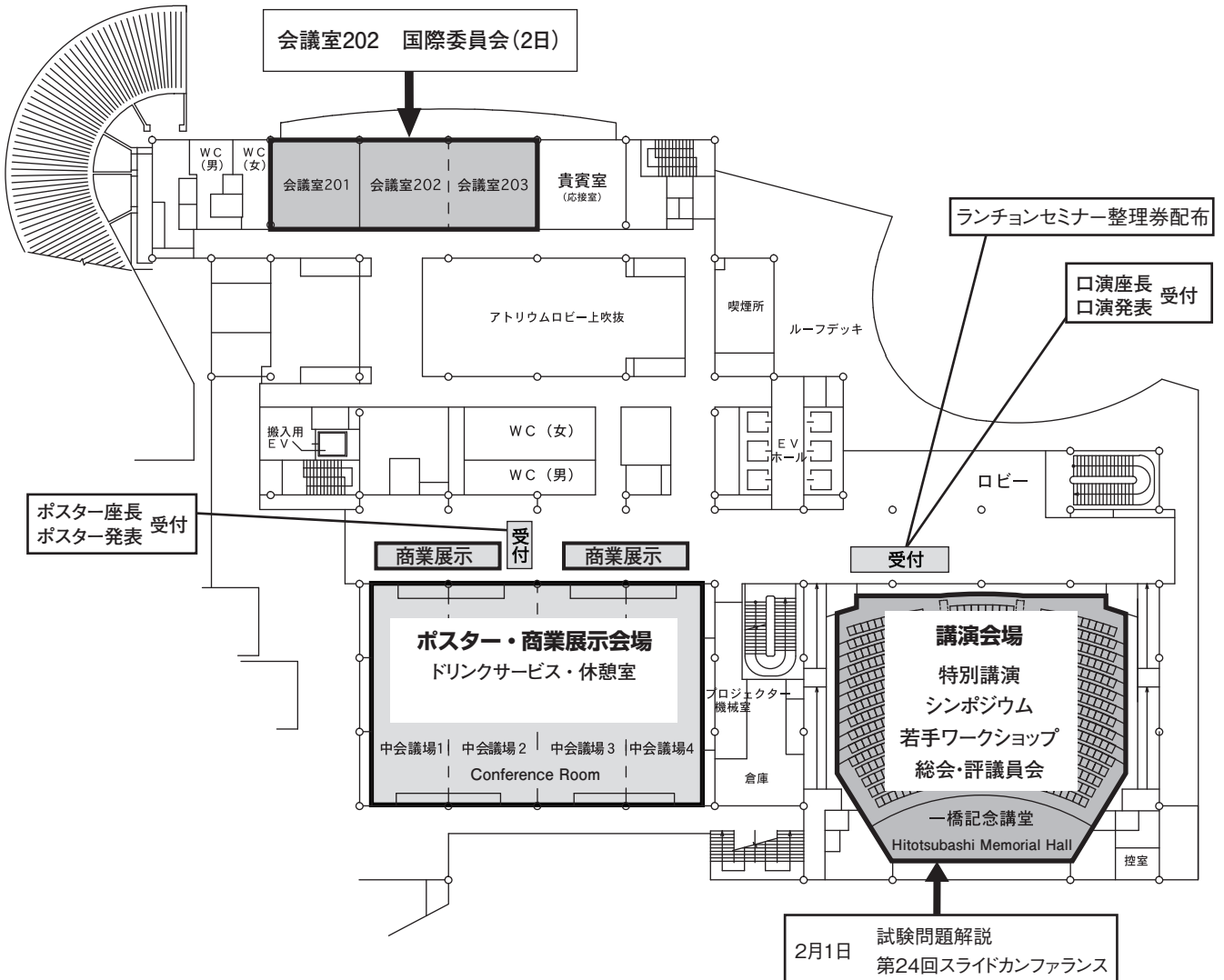
# 会場案内



会議室101 毒性病理組織学改訂委員会(1日)  
編集委員会(1日)  
教育委員会(1日)  
理事会(1日)

1階

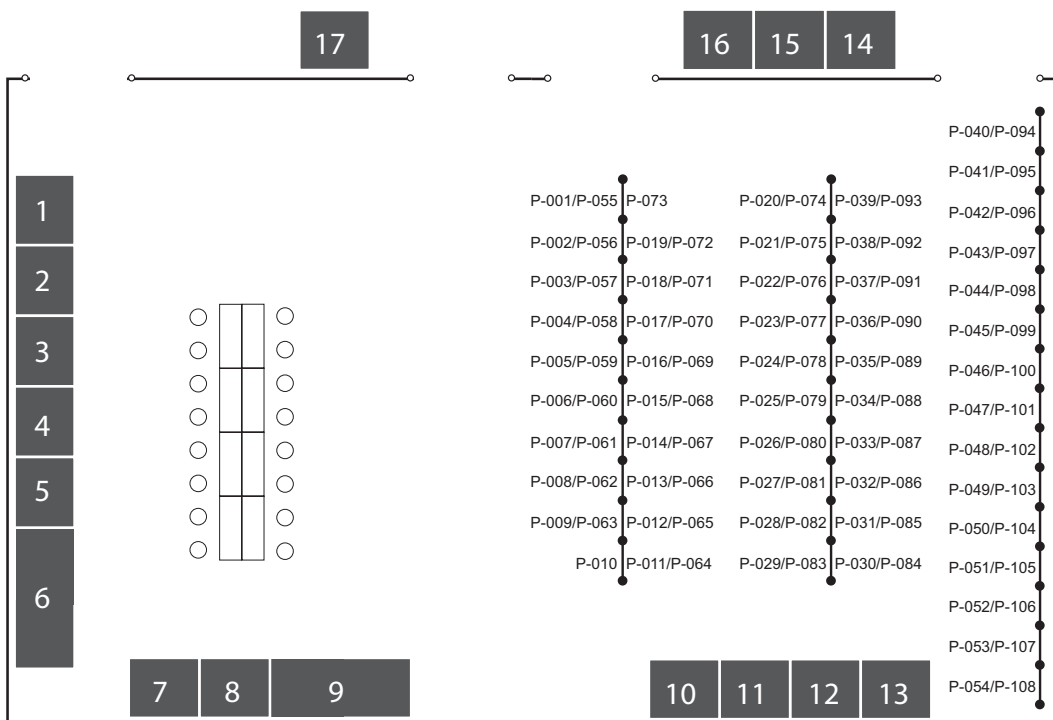
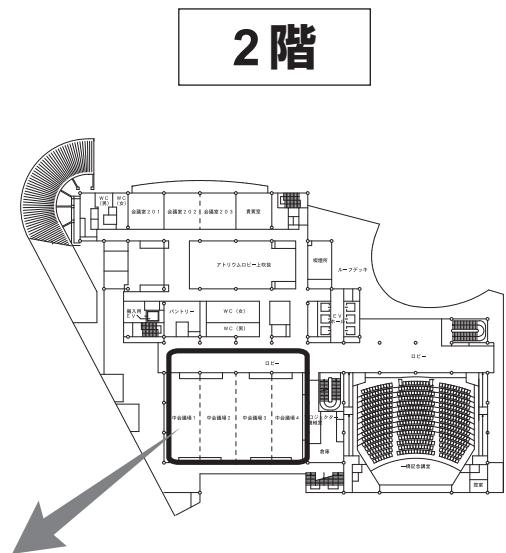
# 会場案内



2階

# ポスター・商業展示

ブース番号	企業名
1	ハーランラボラトリーズジャパン株式会社
2	浜松ホトニクス株式会社
3	株式会社DIMS 医科学研究所
4	日本エスエルシー株式会社
5	株式会社組織科学研究所
6	アピリオ・テクノロジーズ株式会社
7	株式会社エイチ・アンド・ティー
8	株式会社ケー・エー・シー
9	コーヴァンス・ジャパン株式会社
10	日本チャールス・リバー株式会社
11	株式会社ボゾリサーチセンター
12	日本クレア株式会社
13	CiToxLAB
14	株式会社日本医科学動物資材研究所
15	サクラファインテックジャパン株式会社
16	白井松器械株式会社
17	岩瀬コスファ株式会社

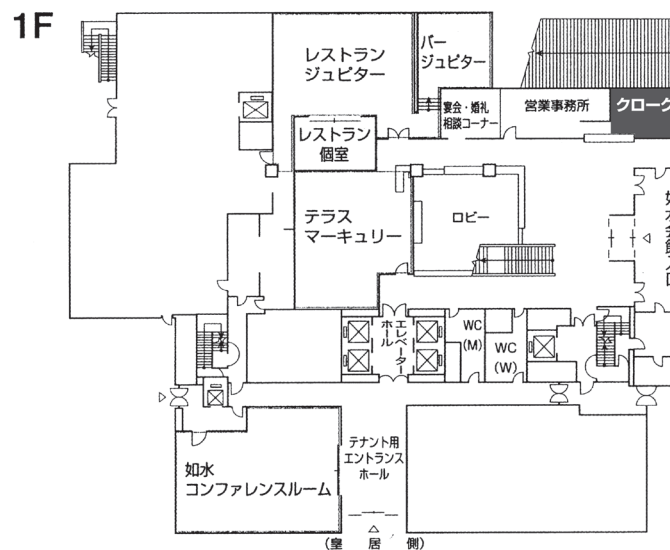
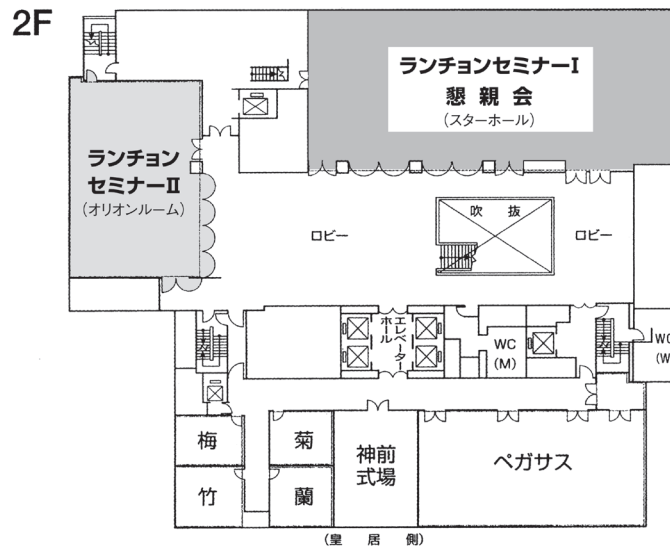


# ランチョンセミナー・懇親会 会場

## 如水会館

東京都千代田区一ツ橋 2-1-1  
TEL : 03-3261-1101 (代)

ランチョンセミナー I	2月2日	12:20 ~ 13:20	スターホール
ランチョンセミナー II	2月3日	11:50 ~ 12:50	オリオンルーム
懇親会	2月2日	18:30 ~	スターホール



# 参加者へのご案内

## ●参加者の方へ

1. 総合受付は2月2日（木）・3日（金）両日とも午前8:45から一橋記念講堂（独立行政法人国立大学財務・経営センター 学術総合センター）の1階 ロビーにて行います。
2. 事前登録者はあらかじめ講演要旨集とともに送付された参加証（ネームカード）を持参し、会期中は必ず着用ください。ネームホルダーは総合受付にご用意いたしますので、ご利用ください。なお、ネームホルダーは大会終了後に総合受付までご返却下さいますよう、お願いします。
3. 当日参加者は「当日参加申込書」に必要事項を記入の上、「当日参加受付」にて参加費

一般会員：12,000円

学生会員：6,000円

非会員：17,000円 ※講演要旨集5,000円含む

を納入して参加証を受け取り、氏名・所属を記入の上、会期中は必ず身につけてください。学生の場合は学生証の提示が必要です。

4. 講演要旨集は事前に郵送いたしますので、忘れずにご持参ください。お忘れの場合は一般会員・学生会員：2,000円、非会員：5,000円での販売となります。
5. 質問・討論される方は、マイクの前に並んだ上、座長の指示に従って所属と氏名を述べてから発言してください。
6. 場内はすべて禁煙です。
7. 会場内では携帯電話の電源をOFFまたはマナーモードにしてください。
8. ドリンクコーナー・休憩所（2階 中会議場）でドリンクを無料配布します。休憩の際、ご利用ください。
9. 昼食はランチョンセミナー、あるいは会場近辺のレストラン、軽食喫茶などをご利用ください。
10. クロークは1階 総合受付の裏側（特別会議室101）にございますので、ご利用ください。受付時間は下記のとおりです。

2月2日（木）8:45～18:30

2月3日（金）8:45～17:00

懇親会の際には懇親会会場（如水会館）1階のクロークをご利用ください。学術集会1日目のクロークは18:30で終了とさせていただきますので、お預けになったお荷物は必ず18:30までにお受け取りください。

11. 会場内での呼び出しは緊急時以外にはいたしませんのでご了承ください。2階一橋記念講堂前にメッセージボードを設置いたしますのでご利用ください。
12. 会場内での写真撮影・録画・録音は禁止させていただきます。

## ●総会および評議員会のご案内

総会および評議員会は学会第2日目(2月3日)15:15から講演会場(2階 一橋記念講堂)にて行います。

## ●ランチョンセミナーのご案内

1. 2月2日(木)・3日(金)両日ともに、以下のとおり、ランチョンセミナーを行います。

**ランチョンセミナーⅠ** 平成24年2月2日(木)12:20～13:20 (如水会館 2階 スターホール)

「毒性病理背景データの収集・評価に関する提言

Some Proposals for Historical Control Data of Toxicological Pathology」

演者：岩田 聖 (Harlan Laboratories Ltd.)

協賛：ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

**ランチョンセミナーⅡ** 平成24年2月3日(金)11:50～12:50 (如水会館 2階 オリオンルーム)

「毒性試験におけるストレス起因変化の特徴とその判別のアプローチ

Identifying and Justifying Stress in Preclinical Toxicity Studies」

演者：Dianne Creasy (Huntingdon Life Sciences, US.)

座長：高橋 道人 (病理ピアレビューセンター)

協賛：ハンティンドン ライフサイエンス株式会社

2. ランチョンセミナーのチケットは、講演会場(2階 一橋記念講堂)の前にてセミナー開催日の9:00より配布します。ふるってご参加ください。

## ●懇親会のご案内

1. 懇親会は学会第1日目(2月2日)18:30から如水会館2階 スターホールにて開催します。
2. 事前登録制ですが、当日総合受付にて若干名を懇親会費9,000円(学生7,000円)で申し受けます。定員に達した場合は締め切る場合がございます。予めご了承ください。

## ●座長の先生方へ

### ■特別講演・シンポジウム・若手ワークショップの座長の先生へ

1. 来館されましたら、講演会場(2階 一橋記念講堂)前の口演座長受付にお越しく下さい。会長賞選考のための評価表をお渡しします。
2. ご担当セッション開始時間の遅くとも20分前までには、口演座長受付にお越しく下さい。
3. セッション開始10分前には、会場内の次座長席にお着きください。
4. 会長賞は40歳未満の筆頭演者(演題番号に\*を表示)によるポスター発表を対象に選考していただきます。それぞれの評価担当演題の抄録とポスター発表を評価していただき、2月3日13:00までに評価票を2階 講演会場(一橋記念講堂)前の受付にご提出ください。

## ■ポスター発表の座長の先生へ

1. 来館されましたら、ポスター会場（2階 中会議場）前のポスター座長受付にお越しください。会長賞選考のための評価表をお渡しします。
2. ご担当セッション開始時間の遅くとも10分前までには、ポスター会場（2階 中会議場）前のポスター座長受付にお越しください。指示棒、リボンをお渡しします。討論時間には参加証（ネームカード）のほかに、リボンを必ず着用ください。
3. 会長賞は40歳未満の筆頭演者（演題番号に\*を表示）によるポスター発表を対象に選考していただきます。それぞれの評価担当演題の抄録とポスター発表を評価していただき、2月3日 13:00 までに評価票を2階 講演会場（一橋記念講堂）前の受付にご提出ください。

## ●発表者の先生方へ

### ■特別講演・シンポジウム・若手ワークショップの発表者の先生方へ

1. 発表時間の遅くとも30分前までに、口演発表受付にお越しください。発表用データの動作確認を行っていただきます。
2. 発表機材はPC液晶プロジェクターを使用します。スライド・ビデオは使用できませんのでご注意ください。
3. 発表は、演壇におかれたパソコン画面を見ながら、ご自身で画面操作をしてください。
4. 前演者の発表が始まりましたら、次演者席にお着きください。
5. 若手ワークショップの口演時間、討論時間は次のとおりです。口演時間は厳守してください。

セッション名	口演時間	討論時間	予告ベル
若手ワークショップ	12分	3分	発表時間11分経過で、ベル1鈴 発表時間12分経過で、ベル2鈴

6. ご発表データは、会場のパソコンに一時保存いたしますが、これらのデータは本学会終了後、責任を持って廃棄します。

### プレゼンテーションデータ作成時の注意

- お使いのパソコンと会場のパソコンの使用環境の違いにより、画面レイアウトが乱れるなどの不具合が発生する可能性があります。会場のパソコン使用環境は以下の通りですので、ご注意ください。

パソコン：Windows PC（Macintoshは用意しておりません）

OS：MS Windows 7

解像度：XGA（1024×768）

プレゼンテーション用ソフト：MS PowerPoint 2010

フォント：OS（Windows7）標準

- ファイル名は「演題番号\_演者名」としてください。
- 動画は不可といたします。

### プレゼンテーションデータの提出方法

- シンポジウムでご発表の先生方は、発表当日の口演発表受付時にUSBメモリに保存してご提出ください。
- 若手ワークショップでご発表の先生方は、事前提出とさせていただきます。提出方法などは事務局よりご連絡いたします。



## ■ポスター発表をされる先生方へ

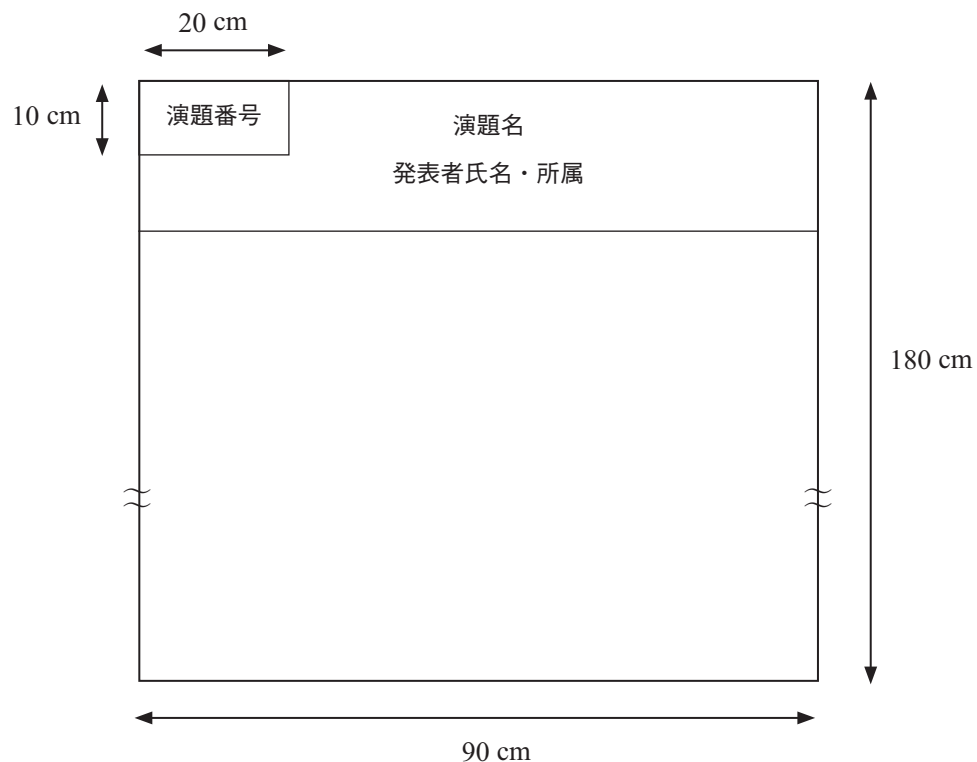
### 1. ポスター掲示・撤去時間

今回は、ポスターの貼り替えを学会1日目に行いますので、ご注意ください。

	演題番号	掲示時間	コアタイム	発表時間	撤去時間
2月2日 (木)	P-001～003 P-008～010 P-014～016 P-020～022 P-026～029 P-033～036 P-043～045 P-049～051	8:45	13:30	13:30 } 13:54 /14:02	18:05
	P-004～007 P-011～013 P-017～019 P-023～025 P-030～032 P-037～039 P-040～042 P-046～048 P-052～054	10:00	14:45	14:05 } 14:29 /14:37	18:30
2月3日 (金)	P-055～057 P-061～063 P-067～069 P-074～076 P-080～083 P-088～090 P-097～099 P-103～105	※ ポスターの 掲示は学会 1日目の	10:20	10:20 } 10:44 /10:52	15:05
	P-058～060 P-064～066 P-070～073 P-077～079 P-084～087 P-091～093 P-094～096 P-100～102 P-106～108	2月2日(木) の18:05～ 18:30に行っ てください。	11:35	10:55 } 11:19 /11:27	16:15

- 演題番号P-001～054の方は、学術集会1日目(2月2日)午前10:00までに、演題番号P-055～108の方は、午後18:00までにポスター会場(2階 中会議場)前のポスター発表受付にて受付を行ってください。
- 各パネルの前にポスター掲示用のピンとポスター発表者用のリボンをご用意しますので、ご使用ください。また、コアタイムには参加証(ネームカード)のほかに、このリボンを必ず着用してください。

4. パネルのサイズは縦 180 cm × 横 90 cm です。演題番号については主催者側で用意いたします。  
演題名と発表者氏名・所属の表題を下記の図に従ってご準備ください。



5. 発表は、1 演題あたり発表 5 分、質疑 3 分で行います。発表者は、座長の指示に従って要約発表・討論をお願いします。発表時間は厳守してください。
6. ポスターの撤去は、演題番号 P-001～054 の方は、学術集会 1 日目 (2 月 2 日) 18:05～18:30、演題番号 P-055～108 の方は、学術集会 2 日目 (2 月 3 日) 15:05～16:15 に済ませてください。時間までに撤去されないポスターは事務局で処分いたします。
7. 終了後、発表者用リボン、ピンは元の位置に返却して下さい。

# To participants

## 1. Main Reception Desk

Registration/information desk will be located on the Foyer (1F), Hitotsubashi Memorial Hall (Center for National University Finance and Management).

Dates and Times: Feb. 2 (Thu) 8:45 -  
Feb. 3 (Fri) 8:45 -

## 2. Registration Fees

JPY 12,000 (Student JPY 6,000; Non-member JPY 17,000)

- \* Students must present their student ID cards.
- \* Extra copies of the program and the book of abstracts are available at JPY 2,000 (Student JPY 2,000; Non-member JPY 5,000) per issue.
- \* Foreign participants applying early registration are requested to show the Registration confirmation sheet sent by e-mail and pay the registration fee in cash at the Main Reception Desk. After the payment, you will receive the program and badge.

## 3. Name Badge

All participants and exhibitors are required to wear the name badge displaying their name and affiliation at all times.

## 4. Cloakroom

Place: Conference Room 101 (1F)

Dates and Times: Feb. 2 (Thu) 8:45 - 18:30  
Feb. 3 (Fri) 8:45 - 17:00

- \* Please note that valuables will not be accepted.
- \* The participants attending the social gathering banquet can use the cloakroom at the banquet venue (Josui Kaikan).

## 5. Drink Service (free of charge)

Place: Conference Room 1 - 4 (2F)

## 6. Within the Conference Area

- \* For questions and discussions, please follow the chairman's advice, and state your name and affiliation first using a microphone.
- \* Please switch off your mobile phones or set them to silent mode.
- \* It is prohibited to record or film any portion of scientific presentations and poster presentations.
- \* Smoking is not allowed inside the venues.
- \* There will be no paging service available within the venue. Please use the message board located at the front of Hitotsubashi Memorial Hall (2F) to contact fellow participants.

## **7. General Meeting and Board of Councillors**

Place: Hitotsubashi Memorial Hall (2F)

Date and Time: Feb. 3 (Fri) 15:15 -

## **8. Social Gathering Banquet**

Place: Star Hall, Josui Kaikan (2F)

Date and Time: Feb. 2 (Thu) 18:30 -

- \* The social gathering banquet requires pre-registration in principle, but a small number of participants can register at JPY 9,000 (student JPY 7,000) at the main reception on Feb. 2.
- \* The name badge have been stamped as proof of pre-registration.

## **9. Luncheon Seminar**

Registration: Foyer (2F), Front side of the Hitotsubashi Memorial Hall

Dates and Times: Feb. 2 (Thu) 9:00 -

Feb. 3 (Fri) 9:00 -

- \* The desk will be closed as the last ticket has been given out.
- \* Luncheon tickets are on a first-come-first-served basis.

### **Luncheon Seminar I**

Place: Star Hall, 2F of Josui Kaikan

Date and Time: Feb. 2 (Thu) 12:20 - 13:20

Speaker: Hijiri IWATA (Harlan Laboratories, Ltd., Switzerland)

Title: Some Proposals for Historical Control Data of Toxicological Pathology

Co-sponsor: Harlan Laboratories Japan, Co., Ltd.

### **Luncheon Seminar II**

Place: Orion Room, 2F of Josui Kaikan

Date and Time: Feb. 3 (Fri) 11:50-12:50

Speaker: Dianne CREAMY (Huntingdon Life Sciences, USA)

Chairman: Michihito TAKAHASHI (Pathology Peer Review Center, Japan)

Title: Identifying and Justifying Stress in Preclinical Toxicity Studies

Co-sponsor: Huntingdon Life Sciences Inc.

## 協賛法人・企業一覧

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会を開催するにあたり、多くの企業・団体様よりご支援ご協力を賜っております。ここにお名前を掲載して厚く感謝申し上げます。

第28回日本毒性病理学会総会および学術集会  
年会長 西川秋佳

### 学会協賛

日本トキシコロジー学会  
日本薬学会

日本免疫毒性学会  
日本獣医病理学会

### 協賛

株式会社アイベック  
有限会社アグロトックス  
旭化成ファーマ株式会社  
あすか製薬株式会社  
アステラス製薬株式会社  
アスピオファーマ株式会社  
エーザイ株式会社  
株式会社大塚製薬工場  
小野薬品工業株式会社  
一般財団法人化学及血清療法研究所  
キッセイ薬品工業株式会社  
杏林製薬株式会社  
協和発酵キリン株式会社  
サイエンスツアー株式会社  
株式会社札幌総合病理研究所  
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社  
参天製薬株式会社  
財団法人残留農薬研究所  
株式会社三和化学研究所  
塩野義製薬株式会社  
財団法人食品農医薬品安全性評価センター  
財団法人食品薬品安全センター  
株式会社新日本科学  
住友化学株式会社

ゼリア新薬工業株式会社  
第一三共株式会社  
大正製薬株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
大鵬薬品工業株式会社  
武田薬品工業株式会社  
田辺三菱製薬株式会社  
財団法人畜産生物学安全研究所  
中外製薬株式会社  
帝人ファーマ株式会社  
株式会社 DIMS 医科学研究所  
テルモ株式会社  
株式会社東海細胞研究所  
富山化学工業株式会社  
日産化学工業株式会社  
日生研株式会社  
日本空調サービス株式会社  
財団法人日本食品分析センター  
日本たばこ産業株式会社  
バイエル薬品株式会社  
株式会社バイオテック・ラボ  
病理ピアレビューセンター  
株式会社富士薬品  
三菱化学メディエンス株式会社

## ランチョンセミナー共催

ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

ハンティンドン ライフサイエンス株式会社

## 商業展示

アピリオ・テクノロジーズ株式会社

岩瀬コスファ株式会社

株式会社エイチ・アンド・ティー

株式会社ケー・エー・シー

コーヴァンス・ジャパン株式会社

サクラファインテックジャパン株式会社

CiToxLAB

白井松器械株式会社

株式会社組織科学研究所

株式会社 DIMS 医科学研究所

株式会社日本医科学動物資材研究所

日本エスエルシー株式会社

日本クレア株式会社

日本チャールス・リバー株式会社

浜松ホトニクス株式会社

ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

株式会社ボゾリサーチセンター

## 講演要旨集への広告

アピリオ・テクノロジーズ株式会社

岩井化学薬品株式会社

尾崎理化株式会社

株式会社化合物安全性研究所

株式会社ケー・エー・シー

コーヴァンス・ジャパン株式会社

株式会社シミックバイオリサーチセンター

株式会社スリーエス・ジャパン

株式会社 DIMS 医科学研究所

株式会社夏目製作所

日本クレア株式会社

日本バイオアッセイ研究センター

株式会社バイオ病理研究所

ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

株式会社ヤクルト本社

和光純薬工業株式会社

## ネームホルダー

株式会社イナリサーチ

(50 音順)

## 日本毒性病理学会のあゆみ

回	開催地	会 長 (所 属)	会 期	特別講演	シンポジウム ワークショップ その他	一般 演題
1	東 京	西山 保一 (北里学園)	1985. 3. 25	2	0	0
2	東 京	藤原 公策 (東京大学)	1986. 2. 7-8	1	5	29
3	名古屋	伊東 信行 (名古屋市立大学)	1987. 2. 6-7	1	8	47
4	浜 松	榎本 眞 (安評センター)	1988. 2. 5-6	1	7	55
5	横 浜	蟹澤 成好 (横浜市立大学)	1989. 1. 27-28	1	6	53
6	札 幌	板倉 智敏 (北海道大学)	1990. 2. 13-14	1	6	80
7	東 京	林 裕造 (国立衛試)	1991. 1. 17-18	1	20	53
8	奈 良	小西 陽一 (奈良医科大学)	1992. 1. 23-24	1	19	71
9	東 京	土井 邦雄 (東京大学)	1993. 1. 21-22	2	4	126
10	広 島	伊藤 明弘 (広島大学)	1994. 1. 27-29	1	18	136
11	大 阪	佐久間貞重 (大阪府立大学)	1995. 1. 26-27	2	10	151
12	東 京	高橋 道人 (国立衛試)	1996. 1. 24-25	0	16	147
13	鳥 取	梅村 孝司 (鳥取大学)	1997. 1. 23-24	1	11	151
14	東 京	前川 昭彦 (佐々木研)	1998. 2. 3-4	1	9	143
15	水 戸	真板 敬三 (残農研)	1999. 1. 28-29	0	7	142
16	岐 阜	森 秀樹 (岐阜大学)	2000. 1. 26-27	1	12	125
17	淡 路	奈良間 功 (摂南大学)	2001. 1. 25-26	1	10	146
18	東 京	津田 洋幸 (国立がんセンター)	2002. 1. 24-25	0	2	119
19	東 京	布谷 鉄夫 (日生研)	2003. 1. 23-24	1	5	102
20	神 戸*	福島 昭治 (大阪市立大学)	2004. 2. 15-18	2	31	172
21	浜 松	今井 清 (安評センター)	2005. 1. 20-21	1	23	100
22	鹿児島	吉田 浩己 (鹿児島大学)	2006. 1. 26-27	1	15	109
23	東 京	三森 国敏 (東京農工大学)	2007. 1. 30-31	0	15	107
24	名古屋	白井 智之 (名古屋市立大学)	2008. 2. 6-7	1	13	106
25	浜 松	真鍋 淳 (第一三共株)	2009. 1. 27-28	2	17	124
26	金 沢	田中 卓二 (金沢医科大学)	2010. 2. 3-4	2	10	125
27	大 阪	大石 裕司 (アステラス製薬株)	2011. 1. 27-28	2	13	144
28	東 京	西川 秋佳 (国立衛研)	2012. 2. 2-3	2	21	108

\*Joint international meeting of JSTP/IFSTP

# 日程表

## 学会前日 (2月1日)

会場	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00
講演会場 (一橋記念講堂)			10:00 - 11:00 日本毒性病理学会 専門家試験における 試験問題解説 Explanation of the Test for Diplomate of JSTP	11:15 - 17:15 <b>第24回スライドカンファレンス</b> The 24th Slide Conference		
会議室 101			10:30 - 11:30 毒性病理組織学 改訂委員会 Revision Committee of Textbook	12:00 - 13:00 <b>編集委員会</b> Publication Committee		

## 学会1日目 (2月2日)

会場	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00
		9:35 - 9:40 <b>開会挨拶</b> Opening Remarks				
講演会場 (一橋記念講堂)	8:45 - <b>開場</b> Open	9:40 - 11:00 <b>若手ワークショップ</b> Young Researcher Workshop  WS-01 ~ WS-05 座長: 中江 大・小川 久美子	11:05 - 12:05 <b>特別講演 I</b> Special Lectures I  演者: 大野 泰雄 座長: 中山 裕之			
ポスター会場 (中会議場)	8:45 - 10:00 <b>ポスター掲示</b> Poster Mounting P-001 ~ P-054	10:00 - 13:30 <b>ポスター閲覧</b> Poster Viewing P-001 ~ P-054				13:30 - 14:45 <b>ポスターコア</b> Poster Core Time P-001 ~ P-054
如水会館				12:20 - 13:20 <b>ランチョンセミナー I</b> Luncheon Seminar I  ハーランラボラトリーズ ジャパン株式会社		
会議室 202					12:30 - 15:00 <b>国際委員会</b> International Committee	

## 学会2日目 (2月3日)

会場	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00
講演会場 (一橋記念講堂)	8:45 - <b>開場</b> Open	9:15 - 10:15 <b>若手ワークショップ</b> Young Researcher Workshop WS-06 ~ WS-09 座長: 鯉淵 英機 宇和川 賢				13:00 - 15:05 <b>若手ワーク</b> Young Resercher WS-10 ~ WS-17 座長: 永井博文・小野寺博志 寺西宗広・山手丈至
ポスター会場 (中会議場)	8:45 - 10:20 <b>ポスター閲覧</b> Poster Viewing P-055 ~ P-108	10:20 - 11:35 <b>ポスター コアタイム</b> Poster Core Time P-055 ~ P-108		11:35 - 15:05 <b>ポスター閲覧</b> Poster Viewing P-055 ~ P-108		
如水会館				11:50 - 12:50 <b>ランチョンセミナー II</b> Luncheon Seminar II  ハンティンドン ライフ サイエンス株式会社		



15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
<b>第24回スライドカンファランス</b> The 24th Slide Conference			17:30 – 18:30		
			<b>IATP レクチャー</b> IATP Lecture		
14:30 – 15:30		16:30 – 18:30			
<b>教育委員会</b> Education Committee		<b>理事会</b> Board Meeting			

15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
	15:00 – 17:00	17:05 – 18:05		18:05 – 18:30	
	<b>シンポジウム</b> Symposium  S-1 ~ S-4 座長：吉見 直己・務台 衛	<b>特別講演 II</b> Special Lectures II 演者：Angelika TRITSCHER 座長：西川 秋佳		<b>ポスター撤去</b> Poster Removal P-001 ~ P-054  <b>ポスター掲示</b> Poster Mounting P-055 ~ P-108	
タイム	14:45 – 18:05	<b>ポスター閲覧</b> Poster Viewing P-001 ~ P-054			
				18:30 – 20:30	
				<b>懇親会</b> Social Gathering	

15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
<b>ショップ</b> Workshop	15:15 – 16:15	16:15 – 16:30			
	<b>総会・評議員会</b> General Meeting, Board of Councillors	<b>会長賞表彰 閉会挨拶</b> Awarding Ceremony and Closing Remarks			
	15:05 – 16:15				
	<b>ポスター撤去</b> Poster Removal P-055 ~ P-108				

## 司会・座長一覧

セッション名	日 時	演題番号	司会・座長(所属)	会場	
特別講演Ⅰ	2月2日(木) 11:05～12:05		中山 裕之(東京大)	一橋記念講堂	
特別講演Ⅱ	2月2日(木) 17:05～18:05		西川 秋佳(国立衛研)		
シンポジウム	2月2日(木) 15:00～17:00		吉見 直己(琉球大) 務台 衛(田辺三菱製薬(株))		
若手 ワークショップ	2月2日(木) 9:40～11:00	WS-01～05	中江 大(東京都健康安全研究センター) 小川久美子(国立衛研)		
	2月3日(金) 9:15～10:15	WS-06～09	鰐渕 英機(大阪市立大) 宇和川 賢((社)日本化学工業協会)		
	2月3日(金) 13:00～14:00	WS-10～13	永井 博文(武田薬品工業(株)) 小野寺博志((独)医薬品医療機器総合機構)		
	2月3日(金) 14:05～15:05	WS-14～17	寺西 宗広(第一三共(株)) 山手 丈至(大阪府立大)		
ポスター発表	2月2日(木) 13:30～14:45	P-001～003	仲辻 俊二(アステラス製薬(株))		中会議場
		P-004～007	豊沢かおる(大日本住友製薬(株)) 佐藤 秀樹(テルモ(株))		
		P-008～010	福田 良(武田薬品工業(株))		
		P-011～013	箱井加津男(大鵬薬品工業(株))		
		P-014～016	渋谷 淳(東京農工大)		
		P-017～019	泉 啓介(徳島大)		
		P-020～022	梅村 隆志(国立衛研)		
		P-023～025	宮田かおり(住友化学(株))		
		P-026～029	佐藤 洋(富士フィルム(株)) 金子 英志(帝人ファーマ(株))		
		P-030～032	今井田克己(香川大)		
		P-033～036	古川 賢(日産化学工業(株)) 藤原 利久(田辺三菱製薬(株))		
		P-037～039	高橋 智(名古屋市大)		
		P-040～042	久田 茂(あすか製薬(株))		
		P-043～045	尾崎 清和(摂南大)		
		P-046～048	星谷 達((株)ボゾリサーチセンター)		
P-049～051	豊田 和弘(日本たばこ産業(株))				
P-052～054	細川 暁(エーザイ(株))				

セッション名	日 時	演題番号	司会・座長(所属)	会場
ポスター発表	2月3日(金) 10:20～11:35	P-055～057	山口 格(協和発酵キリン(株))	中 会 議 場
		P-058～060	吉田 敏則((財)残農研)	
		P-061～063	奈良間 功((財)安評センター)	
		P-064～066	義澤 克彦(関西医科大)	
		P-067～069	勝田 修(参天製薬(株))	
		P-070～073	澤本 修((株)大塚製薬工場)	
			涌生 ゆみ(三菱化学メディエンス(株))	
		P-074～076	田村 啓(キッセイ薬品工業(株))	
		P-077～079	鳥井 幹則(塩野義製薬(株))	
		P-080～083	塚本 徹哉(藤田保健衛生大)	
			林 新茂((株)三栄源エフ・エフ・アイ)	
		P-084～087	杉江 茂幸(朝日大)	
			大町 康((独)放医研)	
		P-088～090	相磯 成敏(日本バイオアッセイ)	
		P-091～093	古川 文夫((株)DIMS医科学研究所)	
P-094～096	堤 雅弘(済生会中和病院)			
P-097～099	今井 俊夫((独)国立がん研究センター)			
P-100～102	渋谷 一元((財)日生研)			
P-103～105	岡崎 欣正(Harlan Laboratories Ltd.)			
P-106～108	平川 公昭((株)新日本科学)			

# プログラム

## 特別講演 I

第1日目(2月2日)

11:05 - 12:05

一橋記念講堂

座長：中山 裕之(東京大)

医薬品行政への毒性病理の貢献と今後に期待するもの .....49

大野 泰雄

国立医薬品食品衛生研究所

## 特別講演 II

第1日目(2月2日)

17:05 - 18:05

一橋記念講堂

座長：西川 秋佳(国立衛研)

Principles for the Risk Assessment of Chemicals in Food as Applied by  
FAO/WHO Expert Meetings .....51

Angelika TRITSCHER

Department of Food Safety and Zoonoses, World Health Organization

## シンポジウム

第1日目(2月2日)

15:00 - 17:00

一橋記念講堂

座長：吉見 直己(琉球大)

務台 衛(田辺三菱製薬(株))

S-1 抗体医薬品の流れと最新動向 .....54

鈴木 雅実

中外製薬(株) 安全性研究部

S-2 農薬リスク評価における毒性メカニズム解析の重要性 .....54

小澤 正吾

岩手医科大学 薬学部

S-3 幼若動物試験法 GL と毒性病理への期待 .....55

下村 和裕

第一三共(株) 安全性研究所

S-4 毒性試験の代替に病理が果たす役割 .....55

小島 肇

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

## 若手ワークショップ

第1日目(2月2日)

9:40 - 11:00

一橋記念講堂

座長：中江 大(東京都健康安全研究センター)  
小川 久美子(国立衛研)

- WS-01** 肝発癌性評価における microRNA の有用性の検討 ..... 58  
Evaluation of the Usefulness of MicroRNAs in Rat Hepatocarcinogenesis  
串田 昌彦  
住友化学(株) 生物環境科学研究所
- WS-02** ギャップ結合タンパク connexin32 によるラット肝発がん と細胞死制御 ..... 58  
The Role of Gap Junctional Intercellular Communication in Rat Hepatocarcinogenesis and Apoptosis  
内木 綾  
名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理
- WS-03** Wnt シグナルによる胃上皮細胞の増殖制御機構の解析 ..... 59  
Role of the Canonical Wnt Signaling Pathway in Proliferation of the Gastric Epithelial Cells  
平田 暁大  
岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験分野
- WS-04** 内因性活性酸素誘導酵素 NADPH oxidase の阻害による前立腺癌進展抑制 ..... 59  
Inhibition of NADPH Oxidase, an Endogenous Superoxide Inducer, Suppressed Progression of Prostate Cancer  
鈴木 周五<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理, <sup>2)</sup>名古屋市立東部医療センター 病理診断科
- WS-05** ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いた浸潤性膀胱がんモデルの開発と新規浸潤因子の同定 ..... 60  
Establishment of a New Invasive Urinary Bladder Cancer Model Identification of Invasion-Associated Protein Using Human c-Ha-ras Proto-Oncogene Transgenic Rats  
魏 民  
大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学

第2日目(2月3日)

9:15 - 10:15

一橋記念講堂

座長：鰐淵 英機(大阪市立大)  
宇和川 賢((社)日本化学工業協会)

- WS-06** 末梢型と中枢型肺扁平上皮癌における診断マーカー発現の探索研究 ..... 61  
Expression of Diagnostic Biomarkers in Central and Peripheral Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Are They Different?  
福岡 順也  
富山大学 附属病院
- WS-07** 化学物質特異的 DNA 付加体 *in vivo* 解析法の構築とレポーター遺伝子導入動物への応用 ..... 61  
Development of Analytical Method for *In Vivo* DNA Adducts and its Application to Reporter Gene Transgenic Rodents  
石井 雄二  
国立医薬品食品衛生研究所 病理部

<b>WS-08</b>	中波長紫外線誘発皮膚発がんに対するクロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤の増強作用におけるエピジェネティックな変化の関与 Involvement of Epigenetic Alteration in the Enhancing Effects of Chromated Copper Arsenate on Ultraviolet B-Induced Skin Carcinogenesis	.....62
	高橋 尚史 (財)残留農薬研究所	
<b>WS-09</b>	オクラトキシンA誘発腎発がん機序の解明 Possible Modes of Action Underlying Ochratoxin A-Induced Renal Carcinogenesis	.....62
	日比 大介 国立医薬品食品衛生研究所 病理部	

**第2日目 (2月3日) 13:00 - 14:00**

**一橋記念講堂**

座長：永井 博文(武田薬品工業(株))  
小野寺 博志((独)医薬品医療機器総合機構)

<b>WS-10</b>	新規抗体医薬品標的分子GPC3の機能解析 Functional Analysis of GPC3 as a Target Molecule for Novel Antibody Therapeutic	.....63
	加藤 淳彦 中外製薬株式会社 安全性研究部	
<b>WS-11</b>	Thioacetamide 誘発ラット急性肝障害における鉄調節因子群の発現プロファイリング Expression Profiling of Iron-Regulatory Factors in Thioacetamide-Induced Rat Acute Hepatic Injury	.....63
	井澤 武史 大阪府立大学 獣医病理学教室	
<b>WS-12</b>	第II相酵素誘導剤投与による肝臓への影響に関する検討 Effects on the Liver Induced by the Phase II Drug-Metabolizing Enzyme Inducers	.....64
	牧野 俊彦 第一三共(株) 安全性研究所	
<b>WS-13</b>	T-2 toxin 誘発の造血器毒性 Hematopoietic Toxicity of T-2 Toxin in Mice	.....64
	篠塚 淳子 田辺三菱製薬(株)	

**第2日目 (2月3日) 14:05 - 15:05**

**一橋記念講堂**

座長：寺西 宗広(第一三共(株))  
山手 丈至(大阪府立大)

<b>WS-14</b>	マウス鼻中隔にみられる好酸性物質に関する検討 Studies on Eosinophilic Substance in the Mouse Nasal Septum	.....65
	土居 卓也 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部	

<b>WS-15</b>	リン酸水溶液の静脈内投与によるラットの腎糸球体病変の研究 Pathological Studies on Glomerulonephropathy Induced by Bolus Injection with Dibasic Sodium Phosphate Solution in Rats 土屋 紀子 塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所	.....65
<b>WS-16</b>	Ethylene Glycol Monomethyl Ether, Atrazine および Bromocriptine により誘発されるラット黄体の異なる形態学的特徴について Morphological Characteristics of Luteal Toxicity in Rats Treated with Ethylene Glycol Monomethyl Ether, Atrazine, or Bromocriptine 武田 賢和 エーザイ(株) 筑波安全性研究部	.....66
<b>WS-17</b>	インドメタシン, RU486 投与ラット卵胞における経時的遺伝子発現プロファイリング Transitional Gene Expression Profiling of Ovarian Follicle in Rats Treated with Indomethacin and RU486 坪田 健次郎 アステラス製薬株式会社 安全性研究所 毒性病理	.....66

## ポスター発表

中会議場

座長：仲辻 俊二(アステラス製薬(株))

(発表 2月2日 13:30 - 13:54)

<b>P-001*</b>	シスプラチン誘発ラット腎間質線維化におけるカルポニンの発現と筋線維芽細胞との関連 Calponin Expression in Cisplatin-Induced Rat Renal Tubulointerstitial Fibrosis, in Correlation with Myofibroblasts ○湯浅 隆宏, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科	.....68
<b>P-002*</b>	シスプラチン誘発ラット急性腎障害モデルにおけるバイオマーカーの発現動態 Expression Patterns of Biomarkers of Renal Injury in Cisplatin Induced Rat Acute Renal Failure Model ○山本 絵美 <sup>1)</sup> , 増野 功一 <sup>1)</sup> , 藤澤 可恵 <sup>1)</sup> , 土屋 紀子 <sup>1)</sup> , 松嶋 周一 <sup>1)</sup> , 高須 伸夫 <sup>1)</sup> , 鳥井 幹則 <sup>1)</sup> , 井澤 武史 <sup>2)</sup> , 桑村 充 <sup>2)</sup> , 山手 丈至 <sup>2)</sup> <sup>1)</sup> 塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所, <sup>2)</sup> 大阪府立大学大学院 獣医病理学教室	.....68
<b>P-003</b>	ポリミキシンB投与における腎毒性の病理学的検討 Pathobiological Study of Nephrotoxicity Due to Polymyxin B ○湯浅 敦子, 丸山 裕子, 梅屋 直久, 日置 孝徳, 佐藤 洋, 柿沼 千早 富士フィルム(株) 安全性評価センター	.....69

座長：豊沢 かおる (大日本住友製薬 (株))  
佐藤 秀樹 (テルモ (株))

(発表 2月2日 14:05 - 14:37)

- P-004\*** *in vitro*におけるOsborne-Mendelラットの足細胞の性状とアンジオテンシンII添加によるアクチン細胞骨格への影響 .....69  
Characterization of the Cultured Podocytes Derived from Osborne-Mendel Rats and the Response of Their Actin Cytoskeleton to Angiotensin II  
○安野 恭平<sup>1)</sup>, 荒木 さおり<sup>1)</sup>, 坂下 悠<sup>1)</sup>, 小林 亮介<sup>1)</sup>, 荻原 喜久美<sup>2)</sup>, 上家 潤一<sup>3)</sup>, 代田 欣二<sup>1,3)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所, <sup>2)</sup>麻布大学 生命・環境科学部 病理学研究室, <sup>3)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室
- P-005\*** ラット腎糸球体Podocytesの雌雄差に関する三次元形態学的解析 .....70  
Morphometrical Study for Podocytes on Gender Difference in SD Rats Kidney Glomeruli  
○本橋 昌也<sup>1)</sup>, 田中 勲<sup>1)</sup>, 西元 俊恵<sup>1)</sup>, 白井 勝<sup>1)</sup>, 鷹橋 浩幸<sup>2)</sup>, 武藤 朋子<sup>3)</sup>, 酒田 昭彦<sup>2)</sup>, 羽野 寛<sup>2)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室, <sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学 病理学研究室, <sup>3)</sup>薬物安全性試験センター
- P-006\*** 老齢Wistar Hannoverラットの腎臓の近位尿細管にみられた核内および細胞質内封入物 .....70  
Intranuclear and Cytoplasmic Inclusions in Proximal Tubular Epithelium of the Kidney in Aged Wistar Hannover Rats  
○霜山 奈津美, 楠岡 修, 山口 裕子, 中澤 朋美, 安藤 利恵, 星谷 達, 田村 一利  
(株)ボゾリサーチセンター 病理部
- P-007** ZDFラットにおけるcystatin Cの有用性および腎臓での免疫組織化学的局在の検討 .....71  
Urinary Cystatin C as a Biomarker for Diabetic Nephropathy and Its Immunohistochemical Localization in Kidney in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats  
○富樫 裕子, 浅岡 由次, 宮本 庸平  
東レ株式会社 医薬研究所 安全性研究室

座長：福田 良 (武田薬品工業 (株))

(発表 2月2日 13:30 - 13:54)

- P-008\*** ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定 .....71  
Identification of Novel Biomarkers of Rat Renal Carcinogenesis  
○岡部 恭子, 山野 荘太郎, 魏 民, 田尻 正喜, 謝 曉利, 神吉 将之, 北野 光昭, 鰐淵 英機  
大阪市大・院・医・都市環境病理学
- P-009\*** Histone deacetylase阻害剤の前立腺癌に対する増殖抑制メカニズムの解明 .....72  
Inhibitory Mechanisms of HDAC Inhibitor on Prostate Cancer Cell Proliferation  
○佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 鈴木 周五<sup>1,2)</sup>, 内木 綾<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理, <sup>2)</sup>名古屋市立東部医療センター 病理診断科
- P-010\*** 紫トウモロコシ色素による前立腺がん化学予防の検討 .....72  
Chemopreventive Effects of Purple Corn Color on Prostate Cancer  
○龍 訥, 高橋 智, 白井 智之  
名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理



- P-011** ゲンタマイシン反復投与によるサルの腎毒性バイオマーカー検討 ..... 73  
 Assessment of Biomarkers in Gentamicin-Induced Renal Lesions of Cynomolgus Monkeys  
 ○甲斐 清徳, 山口 崇, 荒川 真悟, 鈴木 洋子, 吉松 優, 寺西 宗広, 三分一所 厚司  
 第一三共(株) 安全性研究所
- P-012\*** コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) における進行性糸球体腎症の免疫組織学的検討  
 ～初期病変を中心に～ ..... 73  
 Immunohistochemical Examination of Progressive Glomerulonephropathy in Common Marmosets (*Callithrix jacchus*)  
 ○山田 直明<sup>1)</sup>, 佐藤 菜名子<sup>2)</sup>, 上家 潤一<sup>3)</sup>, 佐藤 順子<sup>1)</sup>, 爰島 洋子<sup>1)</sup>, 伊藤 豊志雄<sup>2)</sup>,  
 代田 欣二<sup>3)</sup>, 土谷 稔<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部, <sup>2)</sup>(財)実験動物中央研究所 マーモセット  
 研究部, <sup>3)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室
- P-013\*** コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) を用いた部分腎臓摘出モデルの検討 ..... 74  
 A Study of Partial Nephrectomized Model Using Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) Monkeys  
 ○名生 賢介, 山口 格, 小野田 訓子, 鈴木 唯, 真田 裕子, 高田 千絵, 今泉 美波, 木本 直哉,  
 高場 克己  
 協和発酵キリン(株) 安全性研究所

- P-014\*** F344 *gpt delta* ラットを用いたサフロール肝発がん過程に対するペンタクロロフェノールと  
 N-アセチルシステインの影響 ..... 74  
 Effects of Pentachlorophenol and N-acetylcysteine on Safrole-Induced Hepatocarcinogenesis in F344 *gpt Delta* Rats  
 ○金 美蘭<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>,  
 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部, <sup>3)</sup>国立医薬品  
 食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
- P-015\*** マウス肝臓におけるMeIQx誘発 *in vivo* 変異原性に対するフルメキンの増強効果 ..... 75  
 Enhancing Effects of Flumequine on *In Vivo* Mutagenicity of MeIQx in the Mouse Liver  
 ○黒田 顕<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 松下 幸平<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>,  
 小川 久美子<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 毒性部
- P-016\*** コウジ酸の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討 ..... 75  
 Examination of *In Vivo* Mutagenicity and Carcinogenicity in the Rat with Kojic Acid  
 ○田尻 正喜, 魏 民, 岡部 恭子, 山野 荘太郎, 福永 賢輝, 林 修次, 鰐淵 英機  
 大阪市大・院・医・都市環境病理学

- P-017\*** 5-(Hydroxymethyl)-2-furfuralのマウス肝発がん機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与 ..... 76  
Possible Involvement of Genotoxic Mechanisms in 5-(Hydroxymethyl)-2-furfural-Induced Hepatocarcinogenesis in Mice  
○松下 幸平<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1)</sup>, 黒田 顕<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 動物管理室
- P-018\*** マウス肝がんにおけるIQ促進作用のメカニズムの検討 ..... 76  
IQ Promotes Mouse Hepatocarcinogenesis by Activating Transforming Growth Factor- $\beta$  and Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathways  
○Xiao-Li XIE, 魏 民, 梯 アンナ, 田尻 正喜, 岡部 恭子, 多胡 善幸, 鰐淵 英機  
大阪市立大学 医学研究科 都市環境病理学
- P-019\*** 非遺伝毒性肝発がん物質のラット肝臓における遺伝子発現解析 ..... 77  
Analysis of Gene Expression in Rat Liver Treated Nongenotoxic Carcinogens for 28 Days  
○神吉 将之<sup>1,2)</sup>, 魏 民<sup>2)</sup>, 梯 アンナ<sup>2)</sup>, 山野 荘太郎<sup>2)</sup>, 鰐淵 英機<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>大阪市立大学 医学研究科 都市環境病理学

- P-020** 2-エトキシ-2-メチルプロパンのラット肝臓及び腎臓発がんプロモーション作用の閾値 ..... 77  
Threshold Levels for Tumor Promoting Effects of Ethyl *tertiary*-butyl Ether (ETBE) on Hepatic and Renal Carcinogenesis in Rats  
○今井 則夫<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 土井 悠子<sup>1)</sup>, 玉野 静光<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>2)</sup>, 福島 昭治<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(株) DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>中災防・日本バイオアッセイ研究センター
- P-021\***  $\beta$ -naphthoflavoneとpiperonyl butoxide併用投与によるラット肝発がんプロモーション作用の修飾に関する研究 ..... 78  
Modification of Liver Tumor Promotion Effects with Co-Administration of Beta-Naphthoflavone and Piperonyl Butoxide in Rats  
○林 仁美<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 林 正弘<sup>3)</sup>, 金田一 克<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>(株) ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
- P-022\*** 異なるフタル酸エステルのラットへの90日間併用混餌投与による肝臓及び雄性生殖器へのインパクト ..... 78  
Toxicopathological Impact of Co-Exposure to Different Phthalate Esters on the Liver and Male Genital System by 90 Days Repeated Administration in Rats  
○鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 小野 敦<sup>3)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大学連合大学院, <sup>3)</sup>国立衛研 総合評価室

- P-023\*** トリアゾール系抗真菌剤による肝肥大に果たす CAR の役割 ..... 79  
 The Role of Constitutive Androstane Receptor in Liver Hypertrophy by Triazole Fungicides  
 ○田村 圭<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 入江 かをる<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>岩手医科大 薬学部, <sup>3)</sup>国立衛研 安全性生物試験研究センター
- P-024\*** CYP2B 誘導剤によりマウス肝臓に誘発した変異肝細胞巣・腺腫における細胞増殖関連蛋白の発現と constitutive androstane receptor (CAR) の関与について ..... 79  
 Expression of Cell Proliferation-Related Proteins and Involvement of CAR in Altered Liver Foci/Adenomas Induced by CYP2B Inducers  
 ○井上 薫<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 田村 圭<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 小澤 正吾<sup>3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>国立衛研 安全性生物試験研究センター, <sup>3)</sup>岩手医科大 薬学部
- P-025** フェノバルビタール投与によるラット肝臓における ALT および AST の遺伝子発現抑制 ..... 80  
 Transcriptional Down-Regulation of ALT Gene and AST Gene in the Liver Induced by Phenobarbital Sodium  
 ○大塚 亮一<sup>1)</sup>, 鈴木 穂高<sup>2)</sup>, 武田 真記夫<sup>1)</sup>, 山口 悟<sup>1)</sup>, 小嶋 五百合<sup>1)</sup>, 富田 真理子<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 高橋 尚史<sup>1)</sup>, 桑原 真紀<sup>1)</sup>, 吉田 敏則<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(財)残留農薬研究所 毒性部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部

- P-026** 高脂肪食 (70kcal%) 給餌 NASH モデルラットの病態形成における系統間比較 ..... 80  
 Interstrain Comparison of Pathophysiological Condition in High-Fat (70kcal%) Diet Fed Rats  
 ○能登 貴久, 竹内 文乃, 山川 佳香, 村上 雄一, 白木 克尚, 大石 裕司, 松本 正博  
 アステラス製薬 (株) 安全性研究所 毒性病理研究室
- P-027\*** チオアセトアミド誘発ラット肝病変における M1 と M2 マクロファージの分極化 ..... 81  
 M1/M2 Macrophage Polarization in Thioacetamide (TAA)-Induced Acute Rat Liver Lesions  
 ○Kavindra WIJESUNDERA, Hossain Md. GOLBAR, 市川 智彩, 田中 美有, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至  
 大阪府立大学 獣医病理
- P-028** マウス肝臓の自然発生病変における Connexin32 および Connexin26 の局在 ..... 81  
 Localization of Connexin32 and Connexin26 in Spontaneous Liver Lesions in Mice  
 ○寺西 宗広, 五十嵐 功, 鈴木 洋子, 牧野 俊彦, 甲斐 清徳, 三分一所 厚司  
 第一三共 (株) 安全性研究所
- P-029\*** カニクイザル肝臓におけるマクロファージ検出抗体の探索と分布 ..... 82  
 Antibodies Useful for Macrophage Detection and Distribution in the Liver in Cynomolgus Monkeys  
 ○藤島 純子<sup>1)</sup>, 廣渡 知香<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>2)</sup>, 古川 知宏<sup>1)</sup>, 平川 公昭<sup>1)</sup>, 森山 亜紀子<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社新日本科学 安全性研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学 生命環境科学部 獣医病理学教室

- P-030** ヒト肝臓癌のプロテオーム解析を用いた新規バイオマーカー候補分子の検索 .....82  
 Proteome Analysis and Identification of Novel Biomarkers for Human Liver Cancer  
 ○梯 アンナ, 山野 荘太郎, 魏 民, 謝 曉利, 武下 正憲, 申田 昌彦, 鰐渕 英機  
 大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理学
- P-031** 多層カーボンナノチューブ (CNT) の肺組織、細胞増殖および遺伝子発現への影響解析 .....83  
 Effects of Carbon Nanotubes on Lung Tissues, Cell Proliferation, and Gene Expression  
 ○酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>2)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 菅野 純<sup>3)</sup>, 広瀬 明彦<sup>4)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学系研究科 分子毒性学分野, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室,  
<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 毒性部, <sup>4)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室
- P-032** スパイラルアレイによる肺がんの予後検討ーKi67について .....83  
 Application of Spiral Array to Survival Analysis of Lung Cancer - Tissue Heterogeneity of Ki67 Matters  
 ○田中 伴典<sup>1)</sup>, 福岡 順也<sup>1)</sup>, 堀 隆<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>富山大学 附属病院, <sup>2)</sup>(株) パソロジー研究所

- P-033\*** Dibromoacetic acid 投与によるラット卵巣への影響 .....84  
 Ovarian Toxicity Potential of Dibromoacetic Acid in Rats  
 ○林 清吾<sup>1,3)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>2)</sup>, 田谷 一善<sup>2)</sup>,  
 鈴木 浩悦<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>東京農工大学 獣医生理学教室, <sup>3)</sup>日本獣医生命科学大  
 学 獣医生理学教室
- P-034\*** Wistar Hannover 系ラット卵巣の組織学的特徴 (SD系ラットとの比較) .....84  
 Histological Characteristics of Ovaries in Wistar Hannover Rats: The Comparisons with SD Rats  
 ○橋本 知水, 佐藤 順子, 土居 卓也, 涌生 ゆみ, 友成 由紀, 山田 直明, 土谷 稔  
 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部
- P-035** トポイソメラーゼI阻害剤 (TP300) 投与によるラット精巣毒性の病理組織学的特徴  
 ー精子細胞における核の形態変化ー .....85  
 Histopathological Characteristics of Testicular Toxicities Induced by Topoisomerase Inhibitor I (TP300) in Rats: Morphological Changes of Nucleus in Spermatid  
 ○足立 健児, 三好 昌夫, 磯部 香里, 藤井 悦子, 加藤 淳彦, 鈴木 雅実  
 中外製薬 安全性研究部
- P-036\*** 雄性 RccHan:WIST ラットの生殖能, 精子及び精子形成に関する週齢による比較 .....85  
 Comparison of Age-Related Male Reproductive Performance, Spermatozoa and Spermatogenesis in RccHan:WIST Rats  
 ○高倉 郁朗, 横井 亮平, 寺島 ゆかり, 小野里 知哉, 丸山 喜正, 茅野 友信, 田原 享,  
 田村 啓, 小林 一男, 黒田 淳二  
 キッセイ薬品工業(株) 安全性研究所

- P-037** 新規内因性のリンパ管新生抑制因子である可溶性 VEGF 受容体 2 型のマウス乳癌に対するリンパ節転移抑制作用 .....86  
 Suppression of Lymph Node Metastasis by New Endogenous Soluble VEGF Receptor-2 Isoform in a Mouse Mammary Cancer Model  
 ○柴田 雅朗<sup>1)</sup>, J. AMBATTI<sup>2)</sup>, R.J.C. ALBUQUERQUE<sup>2)</sup>, 森本 純司<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪保健医療大学 保健医療学部 解剖学・病理組織学研究グループ, <sup>2)</sup>ケンタッキー大学 眼科学・視覚科学・生理学教室, <sup>3)</sup>大阪医科大学 実験動物センター
- P-038\*** MNU 誘発雌 Lewis ラット乳腺発癌における週齢と感受性の相関 .....86  
 Age Related Susceptibility of MNU-Induced Mammary Carcinogenesis in Female Lewis Rats  
 ○佐々木 朋<sup>1,2)</sup>, 義澤 克彦<sup>1)</sup>, 木村 彩子<sup>1)</sup>, 頼 彦長<sup>1)</sup>, 木下 勇一<sup>1)</sup>, 三城 弥範<sup>1)</sup>, 垓 貴司<sup>1)</sup>, 上原 範久<sup>1)</sup>, 螺良 愛郎<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>関西医科大学 病理学第二講座, <sup>2)</sup>マルホ株式会社 研究部
- P-039\*** ラット乳腺線維腺腫の間質細胞は TWIST-1 を発現する .....87  
 Expression of TWIST-1 in Stromal Cells of Rat Mammary Fibroadenoma  
 ○舟橋 諭美, 岡崎 泰昌, 胡 茜, 周 珊瑚, 永井 裕崇, 豊國 伸哉  
 名古屋大学大学院 医学系研究科 生体反応病理学

- P-040\*** *Capillaria hepatica* 感染 ICR マウスモデルにおけるクリオグロブリンの虫体抗原に対する反応性の解析 .....87  
 Analysis of Cryoglobulin Reactivity Against Worm Antigens in Experimentally Cryoglobulinemia Model of ICR Mice Induced with *Capillaria hepatica* Infection  
 ○相原 尚之<sup>1)</sup>, 山田 萌<sup>1)</sup>, 樫村 茜<sup>1)</sup>, 上家 潤一<sup>1)</sup>, 代田 欣二<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室, <sup>2)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所
- P-041\*** 異なる免疫応答性が *Capillaria hepatica* 感染マウスにおける病態形成に与える影響の解析 .....88  
 Influence of Variable Host Immunity on the Incidence of Cryoglobulinemia in Mice Experimentally Infected with *Capillaria hepatica*  
 ○山田 萌<sup>1)</sup>, 相原 尚之<sup>1)</sup>, 樫村 茜<sup>1)</sup>, 高橋 映里佳<sup>1)</sup>, 若林 伸<sup>1)</sup>, 上家 潤一<sup>1)</sup>, 代田 欣二<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室, <sup>2)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所
- P-042\*** 有機塩素系農薬メトキシクロルのマウスを用いた免疫毒性試験における病理学的変化について .....88  
 Immunopathological Changes in Immunotoxicological Study of Mice Treated with Methoxychlor  
 ○大沼 彩, 高橋 尚史, 福山 朋季, 林 宏一, 上田 英夫, 嶋田 悠子, 相馬 克実, 桑原 真紀, 熊谷 睦, 吉田 敏則, 千葉 裕子, 中島 信明, 青山 博昭, 原田 孝則, 小坂 忠司  
 (財)残留農薬研究所

- P-043** アミオダロン塩酸塩を4日間反復経口投与したラットにおける上部呼吸器の病理学的評価：投与液の逆流の可能性に関する検討 .....89  
 Pathological Examination of Upper Respiratory Tract in Rats Administered Amiodarone Hydrochloride for 4-Days  
 ○緒方 聖也, 渡辺 智宏, 高田 早苗, 前田 尚之, 谷 吉朗, 三分一所 厚司  
 第一三共株式会社 安全性研究所

- P-044\*** 先天性水頭症ラットの気管支線毛の電子顕微鏡観察 .....89  
 Ultrastructure of the Bronchial Cilia in Congenital Hydrocephalic Rats  
 ○清水 文, 関 将章, 浜條 ひとみ, 堀 遼太郎, 石村 美祐, 神鳥 仁志, 穴山 久志, 原 陽子,  
 松本 清, 福田 良  
 武田薬品工業(株) 医薬研究本部 薬剤安全性研究所
- P-045\*** 微小管形成阻害薬による心毒性発現機作の病理組織学的解析 .....90  
 Histopathological Study of the Mechanism of Cardiac Toxicity by Microtubule-  
 Disassembling Drugs  
 ○山本 亮太, 安藤 稔, 鈴木 勝也, 鈴木 倫, 永田 百合子, 畑 千恵, 小松 加代子, 内田 和美,  
 小林 稔秀, 角 将一, 金子 公幸  
 株式会社ヤクルト本社 中央研究所 安全性研究部

**座長：星谷 達((株)ボゾリサーチセンター)**

**(発表 2月2日 14:05 - 14:29)**

- P-046** F344 ラットにおける原発不明な印環細胞型腺癌の1例 .....90  
 Signet Ring Cell Type Adenocarcinoma of Unknown Origin in a Rat  
 ○宮島 留美子, 志賀 敦史, 長谷川 和成, 細井 理代, 植田 芳英, 太田 泰史, 高見 成昭,  
 奈良間 功  
 (財)食品農医薬品安全性評価センター 試験部 病理臨床検査室
- P-047\*** 妊娠ラットの唾液腺にみられた低分化型腺癌 .....91  
 A Poorly Differentiated Salivary Gland Adenocarcinoma with Prominent Squamous  
 Metaplasia in a Pregnant Wistar Hannover Rat  
 ○嶋田 悠子, 高橋 尚史, 明間 聡, 大沼 彩, 相馬 克実, 佐藤 旭, 桑原 真紀, 中島 信明,  
 原田 孝則, 吉田 敏則  
 (財) 残留農薬研究所
- P-048\*** Wistar Hannover ラットの左心房壁にみられた大動脈体から発生したと考えられる  
 傍神経節腫の1例 .....91  
 A Paraganglioma at Posterior Wall of Left Atrium Originated from Aortic Body in a  
 Wistar Hannover Rat  
 ○Yinghua LI<sup>1)</sup>, 白岩 和己<sup>2)</sup>, Kyeongnam KO<sup>1)</sup>, Jemin MOON<sup>1)</sup>, Sunhee PARK<sup>1)</sup>,  
 Miju LEE<sup>1)</sup>, Sunhee SHIN<sup>1)</sup>, Myoungjun KIM<sup>1)</sup>, Hosong JANG<sup>1)</sup>, Yonghoon LEE<sup>1)</sup>,  
 Duyeol KIM<sup>1)</sup>, Jin Seok KANG<sup>3)</sup>, Jongkoo KANG<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>Biotoxtech Co., Ltd., <sup>2)</sup>CMIC BIORESEARCH CENTER Co., Ltd, <sup>3)</sup>Department of Biomedical  
 Laboratory Science, Namseoul University, <sup>4)</sup>College of Veterinary Medicine, Chungbuk National  
 University

**座長：豊田 和弘(日本たばこ産業(株))**

**(発表 2月2日 13:30 - 13:54)**

- P-049\*** 若齢SDラットにみられたIntratubular Seminomaの1例 .....92  
 A Case of Intratubular Seminoma in a SD Rat  
 ○石上 紀明, 下内 孝司, 日比 大介, 横尾 諭, 廣田 泰, 七野 裕  
 小野薬品工業(株) 福井研究所 安全性研究部
- P-050\*** カニクイザルの乳腺にみられた好酸性顆粒の病理組織学的検討 .....92  
 Eosinophilic Granules Observed in the Mammary Gland of a Cynomolgus Monkey  
 ○山内 啓史, 乾 直美, 山崎 秀樹, 渡辺 武志, 高井 有一, 安野 弘修, 福田 良  
 武田薬品工業(株) 医薬研究本部 薬剤安全性研究所

- P-051\*** ウサギの前立腺における自然発生性の扁平上皮化生 .....93  
 Spontaneous Squamous Metaplasia in the Prostate of Rabbits  
 ○小林 梓, 可徳 小四郎, 隈部 志野, 満石 三喜男, 押方 孝文, 菅野 剛, 浜村 政夫  
 三菱化学メディエンス株式会社 試験研究センター 病理研究部

**座長：細川 暁 (エーザイ (株))**

**(発表 2月2日 14:05 - 14:29)**

- P-052\*** ビーグル犬にみられた肺線維症の2例 .....93  
 Interstitial Lung Disease in Two Beagle Dogs  
 ○相馬 克実, 嶋田 悠子, 高橋 尚史, 明間 聡史, 大沼 彩, 桑原 真紀, 中島 信明, 原田 孝則,  
 吉田 敏則  
 (財) 残留農薬研究所
- P-053\*** イヌ脾臓における siderotic nodule に関する病理組織学的検討 .....94  
 Histopathological Studies on the Siderotic Nodule of the Spleen in Beagle Dogs  
 ○渡辺 純, 三好 征司, 畠山 洋文, 小泉 治子, 渡辺 満利, 下井 昭仁  
 (株) イナリサーチ 試験研究センター
- P-054\*** マーモセットの十二指腸に認められた inflammatory fibroid polyp (炎症性類線維ポリープ) .....94  
 Inflammatory Fibroid Polyp in the Duodenum of Common Marmoset (*Callithrix jacchus*)  
 ○横内 友祐, 今岡 尚子, 佐山 絢子, 三分一所 厚司  
 第一三共(株) 安全性研究所

**座長：山口 格 (協和発酵キリン (株))**

**(発表 2月3日 10:20 - 10:44)**

- P-055\*** nNOS および iNOS の発現量は C57BL/6 および BALB/c マウスの MPTP 感受性の系統差に  
 関与しない .....95  
 nNOS or iNOS Expression Level is Not Involved in the Different Susceptibility to  
 Dopaminergic Neurotoxicity Induced by MPTP between C57BL/6 and BALB/c Mice  
 ○伊藤 強, 内田 和幸, 中山 裕之  
 東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室
- P-056\*** 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) を線条体内に単回投与したゴールデンハムスターの黒質  
 線条体におけるチロシンヒドロキシラーゼとドーパミントランスポーターの発現変化 .....95  
 Changes of Nigrostriatal Tyrosine Hydroxylase (TH) and Dopamine Transporter (DAT)  
 in the Hamster after a Single Intrastratial Injection of 6-Hydroxydopamine  
 ○Sebastian RODRIGUEZ, 内田 和幸, 中山 裕之  
 東京大学 大学院 農学生命科学研究科 獣医病理学
- P-057** 多層カーボンナノチューブを気管内投与されたラット脳組織の光顕及び走査電顕検索 .....96  
 Light and Scanning Electron Microscopic Changes of Rat Brain Treated with  
 Multiwalled Carbon Nanotubes by Intratracheal Instillation  
 ○高信 健司, 梅田 ゆみ, 妹尾 英樹, 相磯 成敏, 福島 昭治  
 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

- P-058** ケタミン投与による脳病変：幼若ラットにおける検討 .....96  
Brain Lesions by Ketamine Treatment in the Juvenile Rats  
○早川 和宏<sup>1)</sup>, 李 美珠<sup>2)</sup>, 金 明俊<sup>2)</sup>, 朴 善熙<sup>2)</sup>, 李 英花<sup>2)</sup>, 姜 鍾求<sup>2)</sup>, 園田 二郎<sup>3)</sup>, 細川 暁<sup>3)</sup>, 本岡 覚<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>3)</sup>, 築館 一男<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>(株) サンプラネット 安全性研究ユニット, <sup>2)</sup>(株) バイオトクステック, <sup>3)</sup>エーザイ (株) 筑波安全性研究部
- P-059\*** ニコチンの発達期暴露によるラット海馬歯状回におけるニューロン新生への影響 .....97  
Effect of Developmental Exposure to Nicotine on the Neurogenesis of the Hippocampal Dentate Gyrus in Rats  
○大石 巧<sup>1,2)</sup>, Liyun WANG<sup>1)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 白木 彩子<sup>1)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,3)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大 獣医病理, <sup>2)</sup>(株) ボゾ・リサーチセンター, <sup>3)</sup>岐阜大 院 連合獣医
- P-060\*** クロルピリフォス発達期暴露によるマウス海馬歯状回の神経発生に及ぼす影響 .....97  
Effect of Developmental Exposure to Chlorpyrifos on the Neurogenesis in the Hippocampal Dentate Gyrus in Mice  
○Liyun WANG<sup>1)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1,2)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

- P-061\*** Ptch1ヘテロノックアウトマウスにおける髄芽腫の初期変化及び小脳発達に関する検索 .....98  
Early Changes in Medulloblastoma and Cerebellar Development in Ptch1 Heterozygous Knockout Mice  
○松尾 沙織里, 高橋 美和, 井上 薫, 入江 かをる, 田村 圭, 小川 久美子, 吉田 緑  
国立衛研 病理部
- P-062\*** Ptch1ヘテロノックアウトマウスを用いた髄芽腫早期誘発モデルの確立 .....98  
Development of an Early Induction Model of Medulloblastoma in Ptch1 Heterozygous Knockout Mice Initiated with N-Ethyl-N-Nitrosourea  
○高橋 美和, 松尾 沙織里, 井上 薫, 田村 圭, 入江 かをる, 小川 久美子, 吉田 緑  
国立衛研 病理部
- P-063\*** SJL/JマウスのEAEモデルにおける脊髄病変の病理組織学的解析 .....99  
Histopathological Study of Lesion of the Spinal Cord in SJL/J Mouse's EAE Model  
○安藤 稔, 角 将一, 鈴木 倫, 山本 亮太, 永田 百合子, 畑 千恵, 福原 裕司, 小林 稔秀, 内田 和美, 金子 公幸  
(株)ヤクルト本社 中央研究所 安全性研究部

- P-064\*** ラットのグリア系脳腫瘍における免疫組織化学の有用性 .....99  
Utility of Immunohistochemical Application for Glial Brain Tumors in Rats  
○中村 隆一<sup>1)</sup>, 西村 友成<sup>1)</sup>, 落合 忍仁<sup>1)</sup>, 中田 理美<sup>2)</sup>, 永谷 真理子<sup>3)</sup>, 小笠原 裕之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>アスビオファーマ(株) 代謝安全性ファカルティ, <sup>2)</sup>第一三共プロファーマ(株), <sup>3)</sup>(株)ボゾリサーチセンター



**P-065** ラットの稀突起膠細胞腫及び混合型膠細胞腫における GFAP 陽性腫瘍細胞の検出 ..... 100  
GFAP-Positive Neoplastic Cells in Spontaneous Oligodendroglioma and Mixed Glioma of Rats

○永谷 真理子<sup>1)</sup>, 斎藤 翼<sup>1)</sup>, 安藤 亮<sup>1)</sup>, 大平 東子<sup>1)</sup>, 枝元 洋<sup>1)</sup>, 笠原 健一郎<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 内田 和幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(株)ボゾリサーチセンター 病理部, <sup>2)</sup>東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室

**P-066** Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST)ラットにおける網膜機能および形態学的検査 ..... 100  
Background Data of Retinal Function and Morphology in Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) Rats

○姚 玉林, 勝田 修

参天製薬株式会社 眼科研究開発センター 安全性動態グループ

**座長：勝田 修 (参天製薬 (株))**

**(発表 2月3日 10:20 - 10:44)**

**P-067** *N*-Ethyl-*N*-Nitrosourea Induces Retinal Photoreceptor Damage in Adult Rats ..... 101

○義澤 克彦<sup>1)</sup>, 佐々木 朋<sup>1,4)</sup>, 上原 範久<sup>1)</sup>, 畔 満喜<sup>2)</sup>, 木村 彩子<sup>1)</sup>, 木下 勇一<sup>1,3)</sup>, 三城 弥範<sup>1)</sup>, 垓 貴司<sup>1)</sup>, 螺良 愛郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>関西医科大学 病理学第二講座, <sup>2)</sup>関西医科大学 眼科学講座, <sup>3)</sup>関西医科大学 滝井病院 病院病理部, <sup>4)</sup>マルホ株式会社 研究部

**P-068\*** マウス眼 coloboma の発生機序：眼杯裂縁の基底膜崩壊機構とマクロファージ集簇の関連性について ..... 101

Pathogenesis of Mice Ocular Coloboma: Relation between Basement Membrane Disintegration and Macrophage Recruitment at Optic Fissure Margin

○辻 菜穂, 尾崎 清和, 奈良間 功, 松浦 哲郎

摂南大学 薬学部 病理学研究室

**P-069** ニコチンアミドの代謝拮抗薬 6-Aminonicotinamide(6-AN) 投与マウスの聴覚神経毒性 ..... 102  
Oto-Neurotoxicity Induced by 6-Aminonicotinamide(6-AN), a Potent Antimetabolite of Nicotinamide, in Mice

○佐々木 啓, 橋本 知水, 川迫 一史, 山田 直明, 友成 由紀, 涌生 ゆみ, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

**座長：澤本 修 ((株)大塚製薬工場)**

**(発表 2月3日 10:55 - 11:27)**

**涌生 ゆみ (三菱化学メディエンス(株))**

**P-070\*** ラットの脳部位特異的な網羅的解析を可能とするメタカーン全脳固定法の検討 ..... 102  
Feasibility Analysis of Whole Brain Fixation with Methacarn for Global Molecular Analysis in Specific Brain Areas of Rats

○赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 齋藤 文代<sup>2)</sup>, 山中 秀徳<sup>2)</sup>, 白木 彩子<sup>1)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, Liyun WANG<sup>1)</sup>, 林 仁美<sup>1,3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所, <sup>3)</sup>岐阜大学大学院・連合獣医学研究科

**P-071** ウォーターオープンを用いた新規短時間臓器固定法 ..... 103  
Novel Rapid Tissue Fixation by Using a Water Oven (Superheated Steam Oven)

○島田 美千代<sup>1)</sup>, 赤荻 徳雄<sup>1)</sup>, 福田 種男<sup>2)</sup>, 後藤 彩<sup>3)</sup>, 関 由妃<sup>3)</sup>, 武田 賢和<sup>3)</sup>, 太田 恵津子<sup>3)</sup>, 中野 今日子<sup>3)</sup>, 園田 二郎<sup>3)</sup>, 猪又 晃<sup>3)</sup>, 細川 暁<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>(株)サンプラネット 筑波事業部研開発支援2ユニット 病理グループ, <sup>2)</sup>(株)サンプラネット 川島事業所 安全性研究ユニット 病理グループ, <sup>3)</sup>エーザイ(株) バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット 筑波安全性研究部

- P-072\*** ミニブタの脊柱起立筋を用いた筋肉障害性試験 ..... 103  
 Muscle Injury Tests Using Erector Spinae in Minipigs  
 ○伊藤 格, 長瀬 孝彦, 樋口 勝洋, 内藤 一嘉, 矢吹 慎也, 今井 順, 木村 均  
 (株)日本バイオリサーチセンター
- P-073\*** クラウン系ミニブタの長期飼育に伴って出現した組織学的所見の変化 ..... 104  
 Histological Changes Associated with Long-Term Feeding in Clawed Miniature Pigs  
 ○磯部 厚志<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 寺尾 壽子<sup>1)</sup>, 坂岡 篤<sup>1)</sup>, 早場 純子<sup>1)</sup>, 蟹沢 成好<sup>2)</sup>,  
 萩原 仁美<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>テルモ株式会社 研究開発本部 評価センター, <sup>2)</sup>横浜市立大学医学部

**座長：田村 啓 (キッセイ薬品工業 (株))**

**(発表 2月3日 10:20 - 10:44)**

- P-074\*** rasH2 マウスを用いた超短期皮膚二段階発がん性試験法の検討—rasH2 マウス及び  
 Non-Tg マウスを用いたプロモーション作用の検出 ..... 104  
 Development of Two-Stage Ultra-Short-Term Carcinogenicity Model Using rasH2 Mice  
 — Evaluation of Skin Tumor Promoting Effects in rasH2 and Non-Tg Mice  
 ○勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>, 浦野 浩司<sup>2)</sup>, 堤 秀樹<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>公益財団法人 実験動物中央研究所
- P-075\*** ラット皮膚損傷修復過程における肉芽組織 — Wistar-Hannover rat 症例報告 — ..... 105  
 Granulation Tissue in the Process of Regeneration of Rat Skin Injury Case Report in a  
 Wistar Hannover Rat  
 ○高木 みづほ, 花見 正幸, 鶴本 和子, 野口 真紀, 春木 美那都, 福永 八千代, 大橋 功,  
 久野 博司  
 (株)ボゾリサーチセンター
- P-076\*** ビーグル犬の経皮投与操作による背部皮膚の組織学的変化 ..... 105  
 Histopathological Changes of the Dorsal Skin by Preparative Procedures in Dermal  
 Administration to Beagle Dogs  
 ○隈部 志野, 満石 三喜男, 小林 梓, 押方 孝文, 可徳 小四郎, 菅野 剛, 浜村 政夫  
 三菱化学メディエンス株式会社 試験研究センター 病理研究部

**座長：鳥井 幹則 (塩野義製薬 (株))**

**(発表 2月3日 10:55 - 11:19)**

- P-077\*** アロキサン誘発糖尿病ラットにおける上部消化管粘膜 *Candida albicans* 感染と増殖性病変  
 のテトラサイクリン投与による増悪化 ..... 106  
 Antimicrobial Agent, Tetracycline, Enhanced Upper Alimentary Tract *C. albicans*  
 Infection and Its-Related Mucosal Proliferation in Alloxan-Induced Diabetic Rats  
 ○佐野 智弥<sup>1)</sup>, 児玉 安史<sup>2)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室, <sup>2)</sup>広島国際大学 薬学部 分子細胞薬理学教室
- P-078\*** *Candida albicans* 実験感染によるアロキサン誘発糖尿病ラットの上部消化管における  
 慢性炎症および粘膜増殖性病変の誘発 ..... 106  
 Experimental *Candida albicans* Infection Induces Chronic Inflammation and Mucosal  
 Proliferation of Upper Alimentary Tract in Alloxan-Induced Diabetic Rats  
 ○春口 咲良<sup>1)</sup>, 佐野 智弥<sup>1)</sup>, 児玉 安史<sup>2)</sup>, 辻 菜穂<sup>1)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>摂南大 薬学部 病理, <sup>2)</sup>広島国際大 薬学部 分子細胞薬理

- P-079\*** *Helicobacter pylori*感染マウスモデルを用いた胃癌関連遺伝子解析 ..... 107  
 Gene Expression Analysis of a *Helicobacter pylori*-Infected and High-Salt Diet-Treated Mouse Gastric Tumor Model  
 ○豊田 武士<sup>1,2)</sup>, 塚本 徹哉<sup>3)</sup>, 高須 伸二<sup>1)</sup>, 時 亮<sup>4)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>5)</sup>, 齋藤 典子<sup>2)</sup>, 立松 正衛<sup>6)</sup>, Young-Man CHO<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>7)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部, <sup>3)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 病理, <sup>4)</sup>三井化学 製品安全センター, <sup>5)</sup>三重大学 医学部 修復再生病理, <sup>6)</sup>日本バイオアッセイ研究センター, <sup>7)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

**座長：塚本 徹哉 (藤田保健衛生大) (発表 2月3日 10:20 - 10:52)**  
**林 新茂 ((株)三栄源エフ・エフ・アイ)**

- P-080** Benzo[a]pyreneとDextran sulfate sodiumを用いたマウス大腸発がんモデルの研究：初期腫瘍性病変発生過程の病理組織学的解析 ..... 107  
 Mouse Colon Cancer Model Using Benzo[a]pyrene and Dextran Sulfate Sodium: Histopathological Analysis in the Process of an Early Stage of Neoplastic Lesion  
 ○園田 二郎<sup>1)</sup>, 関 由妃<sup>1)</sup>, 羽倉 昌志<sup>1)</sup>, 森 郁夫<sup>2)</sup>, 細川 暁<sup>1)</sup>, 後藤 彩<sup>1)</sup>, 猪又 晃<sup>1)</sup>, 中野 今日子<sup>1)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 早川 和宏<sup>3)</sup>, 菅沼 彰純<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>4)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>エーザイ株式会社 筑波安全性研究部, <sup>2)</sup>株式会社サンブラネット 筑波事業部 研開支援, <sup>3)</sup>株式会社サンブラネット 川島事業部 安全性研究ユニット, <sup>4)</sup>エーザイ株式会社 グローバルレギュラトリー 非臨床部

- P-081\*** LETOラット及びOLETFラットのアゾキシメタン誘発発がんにおける20%カロリー制限及び高脂肪食の影響 ..... 108  
 Effect of Caloric Restriction and High Fat Diet on Azoxymethane-Induced Carcinogenesis in LETO and OLETF Rats  
 ○高須 千絵, 泉 啓介  
 徳島大学大学院 HBS 研究部 環境病理

- P-082** PhIP誘発大腸発がんにおける去勢の修飾作用 ..... 108  
 Modifying Effect of Castration in PhIP-Induced Colon Carcinogenesis  
 ○杉江 茂幸<sup>1)</sup>, 尾山 武<sup>2)</sup>, 田中 卓二<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>朝日大・村上記念病院・病理, <sup>2)</sup>金沢医科大学・1病理, <sup>3)</sup>東海細胞研究所

- P-083\*** アンジオテンシンII受容体拮抗薬の肥満関連大腸発がん抑制作用の検討 ..... 109  
 Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker on Obesity Associated Colon Carcinogenesis  
 ○高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 武藤 倫弘<sup>2)</sup>, 一二三 佳恵<sup>2)</sup>, 若林 敬二<sup>3)</sup>, 中釜 齊<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立がん研究センター研究所 発がんシステム, <sup>3)</sup>静岡県立大学 環境科学研究所

**座長：杉江 茂幸 (朝日大) (発表 2月3日 10:55 - 11:27)**  
**大町 康 ((独)放医研)**

- P-084** C57BL/KsJ-db/db-ApcMin/+ マウスにおける腸管腫瘍発生 ..... 109  
 Congenic db/db-ApcMin/+ Mice Increase Intestinal Tumors  
 ○田中 卓二<sup>1,2,3)</sup>, 久野 壽也<sup>1)</sup>, 原 明<sup>1)</sup>, 廣瀬 善信<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>岐阜大学 大学院 医学研究科 腫瘍病理, <sup>2)</sup>金沢医科大学腫瘍病理, <sup>3)</sup>東海細胞研究所

- P-085\*** ICR(CD1)マウスの腺胃粘膜における腺腫様過形成の病理組織学的特徴 ..... 110  
 Histopathological Characteristics of Adenomatous Hyperplasia of Glandular Gastric Mucosa in Untreated and Vehicle Treated ICR(CD1) Mice  
 ○高見 成昭, 志賀 敦史, 長谷川 和成, 細井 理代, 宮島 留美子, 植田 芳英, 太田 泰史, 奈良間 功  
 (財)食品農医薬品安全性評価センター 試験部 病理臨床検査室
- P-086** X線照射によるマウス大腸陰窩幹細胞領域特異的なp21の誘導 ..... 110  
 Induction of p21 at Intestinal Crypt Bottom in X-Irradiated Mice  
 ○塚本 徹哉  
 藤田保健衛生大学 医学部 病理診断科
- P-087** 血管内皮成長因子受容体阻害剤により誘発されたラットのブルナー腺病変の検討 ..... 111  
 Brunner's Gland Lesions in Rats Induced by a Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor  
 ○猪又 晃<sup>1)</sup>, 中野 今日子<sup>1)</sup>, 藤川 康浩<sup>1)</sup>, 園田 二郎<sup>1)</sup>, 早川 和宏<sup>2)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 関 由妃<sup>1)</sup>, 後藤 彩<sup>1)</sup>, Yvonne Van GESSEL<sup>3)</sup>, Sandeep AKARE<sup>3)</sup>, David HUTTO<sup>3)</sup>, 細川 暁<sup>1)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>エーザイ(株)筑波安全性研究所, <sup>2)</sup>(株)サンプラネット 安全性研究ユニット, <sup>3)</sup>Drug Safety Andover, Eisai Co., Ltd.

**座長：相磯 成敏(日本バイオアッセイ)**

**(発表 2月3日 10:20 - 10:44)**

- P-088** 気管内注入による磁性ナノ粒子マグネタイトの体内動態及び排泄について ..... 111  
 Particokinetics and Extrapulmonary Translocation of Intratracheally Instilled Magnetite Nanoparticles  
 ○多田 幸恵<sup>1)</sup>, 斉藤 育江<sup>1)</sup>, 矢野 範男<sup>1)</sup>, 高橋 博<sup>1)</sup>, 湯澤 勝廣<sup>1)</sup>, 安藤 弘<sup>1)</sup>, 久保 喜一<sup>1)</sup>, 長澤 明道<sup>1)</sup>, 大山 謙一<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター, <sup>2)</sup>東京農業大学
- P-089** フラーレンの気管内噴霧による肺発がん促進作用 ..... 112  
 Promotion Effects of Fullerene (C60) on Rat Lung Carcinogenesis  
 ○深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>1,2)</sup>, 井上 義之<sup>3)</sup>, 高月 峰夫<sup>3)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>, 酒々井 真澄<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名市大 院医 分子毒性, <sup>2)</sup>名市大 津田研, <sup>3)</sup>化評研
- P-090** カーボンブラックの気管内噴霧により誘発された肺胞過形成様病変 ..... 112  
 Alveolar Hyperplasia Like Lesions Induced by Intra Tracheal Spray of Carbon Black Particles  
 ○二口 充<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>1,2)</sup>, 井上 義之<sup>3)</sup>, 高月 峰夫<sup>3)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>, 酒々井 真澄<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名市大院医 分子毒性学分野, <sup>2)</sup>名市大 津田特任研究室, <sup>3)</sup>化学物質評価研究機構

**座長：古川 文夫((株)DIMS医科学研究所)**

**(発表 2月3日 10:55 - 11:19)**

- P-091\*** 胸腔内投与による針状微粒子TISMOの影響 ..... 113  
 The Reactions to Potassium Octatitanate Fibers (TISMO) Administrated to Left Thoracic Cavity in A/J Female Mice  
 ○横平 政直<sup>1)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 中野 裕子<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 岸 宗佑<sup>1)</sup>, 二宮 芙美子<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院

**P-092** 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の肺から胸腔内へ移行と中皮細胞の増殖 ..... 113  
Multi-Walled Carbon Nanotubes Translocate into the Pleural Cavity and Cause Mesothelial Proliferation

○徐 結苟<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>2)</sup>, 清水 秀夫<sup>3)</sup>, David ALEXANDER<sup>1)</sup>, 深町 勝巳<sup>2)</sup>, 柳原 五吉<sup>4)</sup>, 酒々井 真澄<sup>2)</sup>, 菅野 純<sup>5)</sup>, 広瀬 明彦<sup>5)</sup>, 津田 洋幸<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学津田特任教授研究室, <sup>2)</sup>名古屋市立大学医学研究科分子毒性学教室,  
<sup>3)</sup>名古屋市立大学医学研究科共同研究室, <sup>4)</sup>安田女子大学薬学科, <sup>5)</sup>国立医薬品食品衛生研究所

**P-093** ラットにおける多層カーボンナノチューブの発がん性に対して製品レベルの物理化学的  
特性が及ぼす影響 ..... 114

Influence of the Product Level Physicochemical Property on the Carcinogenicity of Multi-Wall Carbon Nanotube in Rats

○坂本 義光<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 前野 智和<sup>1)</sup>, 西村 哲治<sup>3)</sup>, 広瀬 明彦<sup>4)</sup>, 大山 謙一<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター 環境保健部, <sup>2)</sup>東京都健康安全研究センター 医薬品部, <sup>3)</sup>国立  
衛研 生活衛生化学部, <sup>4)</sup>国立衛研 総合評価

**座長：堤 雅弘 (済生会中和病院)**

**(発表 2月3日 10:55 - 11:19)**

**P-094\*** DHPN 誘発肺腫瘍への慢性炎症の影響における系統差—F344 ラットおよび  
Wistar-Hannover ラットの検討— ..... 114

The Strain Difference for the Effect of Chronic Inflammation to Lung Carcinogenesis in F344 and Wistar-Hannover Rats

○中野 裕子<sup>1)</sup>, 横平 政直<sup>1)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 岸 宗佑<sup>1)</sup>,  
二宮 芙美子<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>1,2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院

**P-095** TSOD マウスの4-nitroquinoline 1-oxide 誘発肺発癌感受性の検討 ..... 115  
4-Nitroquinoline 1-Oxide Induced Pulmonary Tumorigenesis in TSOD Mice

○久野 壽也<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>1,2)</sup>, 廣瀬 善信<sup>1)</sup>, 原 明<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岐阜大学 大学院医学研究科 腫瘍病理, <sup>2)</sup>東海細胞研究所

**P-096\*** ラック色素に含まれる血漿ヒアルロナン結合蛋白質 (PHBP) の阻害剤であるラッカイン酸  
が甲状腺被膜内浸潤がんを抑制する ..... 115

Laccaic Acid in Lac Color Targets Plasma Hyaluronan-Binding Protein (PHBP) and Inhibits Induction of Thyroid Capsular Invasive Carcinomas in Rats

○剣持 明<sup>1,2)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 蓮見 恵司<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>,  
渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医学科 獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科,

<sup>3)</sup>東京農工大学 農学部 応用生物学科 発酵

**座長：今井 俊夫 ((独) 国立がん研究センター)**

**(発表 2月3日 10:20 - 10:44)**

**P-097\*** ラットを用いた glycidol と 3-MCPD 及びこれらのエステル化合物の28日間反復投与試験 ..... 116  
A 28-Day Repeated Dose Study of Glycidol, 3-MCPD and Associated Esters in Rats

○大波 冴子<sup>1)</sup>, Young-Man CHO<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 堀端 克良<sup>2)</sup>, 本間 正充<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>,  
西川 秋佳<sup>3)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部,

<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

- P-098\*** 発がん標的性の異なる発がん物質のラットに対する28日間投与時の各標的臓器でのラット腎発がん物質反応指標の変動 ..... 116  
 Application of Renal Carcinogen-Responding Markers to Other Carcinogenic Target Organs in Rats Treated with Carcinogens Targeting Other Organs for 28 Days  
 ○谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科
- P-099\*** ラット28日間反復投与時の肝発がん物質に反応する細胞周期関連分子の発現特性 ..... 117  
 Expression Characteristics of Cell Cycle-Related Molecules in the Liver of Rats Treated with Hepatocarcinogens for 28 Days  
 ○八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, Liyun WANG<sup>1)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

**座長：渋谷 一元 ((財) 日生研)**

**(発表 2月3日 10:55 - 11:19)**

- P-100\*** モモ樹脂のラットを用いた90日間反復投与毒性試験 ..... 117  
 Rat 90-Day Repeated Oral Toxicity Study of Peach Gum  
 ○土井 悠子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 今井 則夫<sup>1)</sup>, 勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(株) DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所
- P-101\*** リン酸一水素マグネシウムに関するラットを用いた90日間反復投与毒性試験 ..... 118  
 A 90 day Feeding Toxicity Study of Magnesium Hydrogen Phosphate (MgHPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O) in Sprague-Dawley Rats  
 ○沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 中島 弘尚<sup>1)</sup>, 玉野 静光<sup>1)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>, 高橋 祐次<sup>2)</sup>, 菅野 純<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 毒性部
- P-102\*** ラットがん原性試験を実施せずにごん原性の評価は可能か—医薬品の添付文書におけるがん原性試験成績の記載からの検討— ..... 118  
 Can a Carcinogenicity of a Pharmaceutical be Predicted without a Rat 2-Year Carcinogenicity Study?  
 ○野中 瑞穂<sup>1)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1)</sup>, 甘粕 晃平<sup>1)</sup>, 笛木 修<sup>1)</sup>, 小野寺 博志<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 中江 大<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>(独) 医薬品医療機器総合機構, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所, <sup>3)</sup>東京都健康安全研究センター

**座長：岡崎 欣正 (Harlan Laboratories Ltd.)**

**(発表 2月3日 10:20 - 10:44)**

- P-103** 2,4-ペンタンジオンの13週及び104週吸入暴露によるラットの鼻腔病変 ..... 119  
 Nasal Lesion in Rats Exposed to 2,4-Pentanedione for 13-Weeks and 104-Weeks  
 ○梅田 ゆみ<sup>1)</sup>, 高信 健司<sup>1)</sup>, 妹尾 英樹<sup>1)</sup>, 片桐 卓<sup>1)</sup>, 相磯 成敏<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>2)</sup>, 福島 昭治<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター, <sup>2)</sup>前中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
- P-104** アクリルアミドのシリアンハムスターにおける78週間経口投与毒性試験 ..... 119  
 A Chronic Toxicity Study of Acrylamide in Hamsters  
 ○今井 俊夫<sup>1)</sup>, 早川 拓也<sup>2)</sup>, 菅野 和夫<sup>3)</sup>, 石井 雅己<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>国立がん研究センター 研究所 動物実験支援施設, <sup>2)</sup>国立がん研究センター 研究所 がん予防研究分野, <sup>3)</sup>株式会社組織科学研究所 病理部, <sup>4)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

- P-105\*** 塩酸セミカルバジドの混餌投与による B6C3F<sub>1</sub> マウスの発がん性の検討 ..... 120  
 A Carcinogenicity Study of Semicarbazide Hydrochloride Administered in the Diet to B6C3F<sub>1</sub> Mice  
 ○Young-Man CHO<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 大波 冴子<sup>1)</sup>, 高見 成昭<sup>1)</sup>, 今井 俊夫<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター, <sup>3)</sup>国立がんセンター研究所 実験動物支援施設

**座長：平川 公昭 ((株)新日本科学)**

**(発表 2月3日 10:55 - 11:19)**

- P-106** Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットの 104 週間飼育時の背景データ ..... 120  
 Background Data for Carcinogenicity Studies in RccHan<sup>TM</sup>:WIST Rats  
 ○楠岡 修, 星谷 達, 山口 裕子, 中村 厚, 岡村 俊也, 岡崎 修三, 田村 一利  
 (株)ボゾリサーチセンター
- P-107\*** Wistar-Hannover 系ラットの長期飼育基礎データ収集 ..... 121  
 Long Term Husbandry in House Background Data of Wistar-Hannover Rats  
 ○三好 征司, 畠山 洋文, 武井 由弘, 渡辺 純, 大石 久仁彦, 柴野 隆司, 小泉 治子, 渡辺 満利, 下井 昭仁  
 (株)イナリサーチ
- P-108\*** 若週齢 Sprague-Dawley 系ラットにおける自然発生性腫瘍及び前癌病変の発現状況 ..... 121  
 Natural Occurrence of Neoplastic and Preneoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats  
 ○鈴木 勇, 池崎 信一郎, 高木 みづほ, 工藤 佳代子, 松島 圭太, 山川 誠己, 田村 一利  
 (株)ボゾリサーチセンター 病理部

# 講演要旨







# 特別講演

## I 医薬品行政への毒性病理の貢献と今後に期待するもの

大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

座長：中山 裕之 (東京大)

## II Principles for the Risk Assessment of Chemicals in Food as Applied by FAO/WHO Expert Meetings

Angelika TRITSCHER

(Department of Food Safety and Zoonoses, World Health Organization)

座長：西川 秋佳 (国立衛研)



**特別講演  
I****医薬品行政への毒性病理の貢献と今後に期待するもの**

大野 泰雄

国立医薬品食品衛生研究所

病理学とは、「病気の原因、発生機序の解明や病気の診断を確定するのを目的とする、医学の一分野である。細胞、組織、臓器の標本を、肉眼や顕微鏡などを用いて検査し、それらが病気に侵されたときにどういった変化を示すかについて研究する学問」、とされています(ウィキペディア2011.11.3)。毒性病理学については、公的にどのように定義されているか判りませんが、医薬品や農薬などによる副作用や障害の有無とその部位、内容、程度、時間経過および発生機序を調べるために、主に肉眼や顕微鏡などを用いて明らかにする学問ととらえています。毒性病理学は、他の手段と共同して活用されることにより、医薬品や我々の身の回りの化学物質の毒性学的特徴を明らかにし、その結果が行政的判断に反映されることにより、健康な生活の維持と産業の振興に、大きな貢献をしてきことに敬意を払うものです。

化学物質の毒性評価においては、どのような毒性が現れるか未知であることから、全ての組織、臓器に対する毒性の影響を明らかにする必要がある、全身状態から内臓や骨格などの形態変化、血液像、血清・尿生化学検査等、様々な指標を用いて網羅的に検討されます。毒性病理学はその一部ですが、感覚器や神経系の障害のように、他の検査法では動物実験で検出されにくい障害も多く、また、癌のように、最終的な診断は組織病理学的になされなくてはならないこともあり、毒性評価において最も重視されていることは明らかです。しかし、この分野の技能の取得には長いトレーニングを要し、極めて専門性が高いことから、他分野の者が容易に入りにくいところでもあります。

一方、病理学的な診断に主観的判断が入りやすいことに起因する問題もあります。例えば、病理学的な判断基準が施設により大きく異なっており、ある施設では対照群に様々な病理学的な診断がなされているのに、別の施設では対照群の変化は全くないといったことがあります。現在は解消されていると思いますが、病理学的な診断のグレーディングに同一施設内でも評価者により差があり、最終報告書の段階でどのように調整しているのだろうと危惧を感じたこともあります。また、発がん性評価において同じものを見てもその判断が人により違うことから、複数の識者による診断を求めた論文を見たこともあります。部外者にとって専門家の診断を信ずる他しかないという分野においてこのような曖昧さは気持ちが悪いことです。このような背景から、**病理診断の精度向上**や判断の客観化のために様々な新しい染色法や化学分析法等との組み合わせの努力がなされていると聞いておりますが、国立衛研安全性生物試験研究センターの病理部長であった高橋道人先生が病理ピアレビューセンターを開設されたことは、病理学的な診断で黒白を付けなくてはいけないことが多い行政に近いところにいる者として、極めて意義のあることと思いました。また、日本毒性学会で毒性病理学者の認定を行っていることは、そのような診断の個人差や施設差を最小限にするために重要と考えています。

私の関係しているトキシコゲノミクスプロジェクト(TGP)では、約150の医薬品や化学物質の肝臓及び腎臓への毒性と発現遺伝子の変化を調べて来ました。その2期、10年にわたるプロジェクトを終えるにあたり、膨大な量の組織標本とその画像が残りました。これらの顕微鏡写真の電子ファイルを平成24年初頭に完成させる予定です。また、それらのスライドとパラフィンブロックを毒性病理学会を介して広く利用していただきたいと思っております。それらは少なくとも肝臓の病理学的な診断の標準化や教育に利用できるものと考えております。画像解析による自動診断のような夢のような活用もできるのではないかと想像しております。



**特別講演  
Ⅱ****Principles for the Risk Assessment of Chemicals in Food as Applied by  
FAO/WHO Expert Meetings**

Angelika TRITSCHER

Department of Food Safety and Zoonoses, World Health Organization

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) and the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) have served as scientific advisory bodies to the Codex Alimentarius Commission since its inception in the early 1960s, to member countries, and other interested parties. Previous general guidance for risk assessments applied by these expert committees were published in the late 1980s in two Environmental Health Criteria (EHC) monographs, EHC 70 (Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, WHO 1987) and EHC 104 (Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food, WHO 1990).

Considerable changes have taken place in the procedures and complexity of assessments of chemicals in food since the preparation of these monographs. There have been significant advances in chemical analysis, toxicological assessment, and risk assessment procedures, and JECFA and JMPR have developed many new general principles. In light of this and the recognition of the importance of internationally harmonized risk assessment practices, as well as the recognition that the evaluations performed by JECFA and JMPR serve as the scientific foundation for international food standards that are of increasing importance within the Codex Alimentarius Commission and the World Trade Organization, FAO and WHO have undertaken a project to update and consolidate Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, which has now been published as a single extensive EHC 240 monograph.

EHC240 contains the following nine chapters: Chapter 1: Introduction, Chapter 2: Risk Assessment and its Role in Risk Analysis, Chapter 3: Chemical Characterization, Analytical Methods and the Development of Specifications, Chapter 4: Hazard Identification and Characterization: Toxicological and Human Studies, Chapter 5: Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values, Chapter 6: Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food, Chapter 7: Risk Characterization, Chapter 8: Maximum Residue Limits for Pesticides and Veterinary Drugs, Chapter 9: Principles Related to Specific Groups of Substances. Included are also a number of annexes, most importantly an extensive glossary of terms, based on existing and agreed definitions. The principles outlined are applicable to food additives, contaminants, residues of pesticides and veterinary drugs. Special considerations are also given to substances consumed in small amounts, such as flavours or packaging migrants, and substances consumed in large amounts, such as ingredients and nutrients.

Details will be presented on the content of each chapter, illustrated by specific and practical examples. Focus will also be on special considerations, and an outlook given on further advances in chemical risk assessment.

EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, WHO 2009. <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>



# シンポジウム

## 毒性発現機序からみたリスク評価の現実

座長：吉見 直己 (琉球大)  
務台 衛 (田辺三菱製薬 (株))

### S-1 抗体医薬品の流れと最新動向

鈴木 雅実 (中外製薬 (株) 安全性研究部)

### S-2 農薬リスク評価における毒性メカニズム解析の重要性

小澤 正吾 (岩手医科大学 薬学部)

### S-3 幼若動物試験法 GL と毒性病理への期待

下村 和裕 (第一三共 (株) 安全性研究所)

### S-4 毒性試験の代替に病理が果たす役割

小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)



**S-1****抗体医薬品の流れと最新動向**

鈴木 雅実

中外製薬(株) 安全性研究部

抗体医薬品は、1) 標的分子(抗原)に対する高い特異性と親和性に基づく高い効果と少ない副作用が期待できる、2) 標的分子の多様性ならびに抗体の有する作用メカニズムの多様性からさまざまな薬剤標的に作用できる、3) 遺伝子工学的手法の改変・改良、組み換え体製造技術の確立により工業生産が可能であるなどの特徴から、ゲノム研究で見出された標的分子に対していち早く治療法の提供を検討できる医薬品として研究開発が進められている。

最初の抗体医薬品は1986年に臓器移植の際の免疫抑制剤としてマウス抗体が上市された。しかし、マウス抗体による抗原性の副作用などにより、その後約10年間抗体医薬品は上市されなかった。その間、マウス抗体からのキメラ抗体・ヒト化抗体作出技術や、ヒト抗体取得技術など抗体工学の進歩を背景に、新たな抗体医薬品の研究開発が進み、1990年代半ばより上市が相次いでいる。

抗体医薬品は、抗体の有する種々の機能を利用することで医薬品としての薬理作用を発現する。多くの抗体医薬品は、標的分子の生理機能を阻害する中和作用により薬理作用を示す。抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用、補体依存性細胞傷害作用、あるいは、ドラッグデリバリー担体(ミサイル療法)として、標的分子発現細胞を傷害する抗体医薬品も癌領域で上市されている。近年、抗体機能に関わる抗体工学が進展し、より効率的・持続的に中和作用を発現する、抗原発現量の少ない細胞に対して傷害作用を発現する、異なる2種の抗原を1分子の抗体で認識することで新たな生体反応を誘導するなど、多様な機能を有する抗体が創生され、新規標的分子を含む新たな治療法を提供する可能性が示されつつある。抗体の機能、標的分子が多様化していくことより、標的分子の機能解析、ならびに、機能修飾による生物反応の解析が不可欠であり、毒性病理学的視点からも注意深く評価・研究していく必要がある。

今回、抗体医薬品の研究開発状況に加え、抗体医薬品の非臨床研究において観察された生物反応を紹介する。

**S-2****農薬リスク評価における毒性メカニズム解析の重要性**

小澤 正吾

岩手医科大学 薬学部

農作物が安定して収穫されるために使われる農薬がわずかながら食品中に残留することは避けられない。どの程度の量までなら摂取しても健康影響が現れないのか。この点につき、各種毒性試験を通じて評価することが極めて重要である。そのために、毒性がどのようなメカニズムで発現するかを解析する意義が改めて強調されている。実験動物を用いて発がん性が認められる化合物においては特に、ヒトへの外挿性、すなわち動物種差を含めたMOA (Mode of Action)の解析が求められている。分子メカニズムのカスケードも重要であるが、発現する毒性病理学的所見の生化学的機構、分子機構を含めて解析することがMOAであると考えられる。生体外異物の体内動態要因である生体外異物代謝酵素、輸送体の機能には大きな動物種差が認められることはもはや当然のように受け入れられていることであり、体内動態の種差を考慮することはヒトへの外挿性を考える上で避けて通ることはできない。講演者は、内閣府食品安全委員会、農薬調査会委員として、相当数の農薬の安全性評価に携わってきた。本講演では、安全性評価の上で、カッコン内に付記するタンバクの動物種差の考慮が必須であったアバメクチン(P-糖タンパク)、メソトリオン・テフリオトリオン(4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ[4HPDD]阻害によるチロシン血症)、アゾキシストロビン(鉄吸収に関わる輸送体の阻害)を取り上げたい。MOAを意識し、毒性病理学分野の先生方との有意義な議論の場となることを願い、例示した農薬の体内動態解析、毒性発現機構解析を通じて安全性評価に資するための方法論について論じてみたい。

**S-3****幼若動物試験法 GL と毒性病理への期待**

下村 和裕

第一三共(株) 安全性研究所

医薬品は成人だけではなく小児にも使用されるが、これまでは成人による臨床試験のみが行われ、小児での使用について十分に検討されていないことが多かった。薬剤によっては小児では薬効が無いばかりでなく、安全性に問題がある場合もあった。このことの反省から、2000年にICHのE11ガイドライン「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」が通知され、小児治験が推進されるようになった。

非臨床においても、幼若動物を用いた毒性試験法ガイドラインがFDAでは2006年に、EMAでは2008年に最終化された。また、2009年にはICH-M3(R2)ガイドラインの中に幼若動物試験の実施についても通知された。日本においても2010年10月に厚生労働省は科学研究班を立ち上げ、幼若動物試験法ガイドラインの検討を開始し、2011年5月には意見・情報を募集した。現在、2012年3月を目処に通知できるよう、最終化を進めている。今回の発表では、ガイドライン作成の状況および内容の概略を紹介したい。

幼若動物試験では発達中の器官に及ぼす薬物の影響を調べるのが目的の一つであり、毒性病理学的評価が重要なエンドポイントとなる。ヒトおよび実験動物における比較器官発達については2003から2005年にかけてBirth Defects Research (Part B)誌に、骨、腎、肺、雄性生殖器、雌性生殖器、心、免疫系、中枢神経系、消化器系について総説が発表されている。しかし、これらでは古い文献の引用も多く、マウス、ラット、イヌ、サルといった動物種レベルでの器官発達について記載したものであり、実際に現在、幼若動物試験に使用される系統やブリーダーの実験動物における組織学的変化を経時的に詳細に記述したものではない。ぜひ、毒性病理関係者により正常な器官発達にともなう組織変化を明確にさせていただき、その上で、毒性病理の評価を行うことが、幼若動物試験の評価精度の向上につながると期待する。

**S-4****毒性試験の代替に病理が果たす役割**

小島 肇

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

動物実験の3R(削減、苦痛の軽減、置換)の世界的な普及に伴い、毒性試験においてもその理解、利用が望まれている。特に、削減、苦痛の軽減だけでなく、置換に当たる動物実験代替法(以下、代替法と記す)の開発によせる期待は大きい。3Rへの貢献と毒性試験の病理診断においては、適切な指標を用いた評価がなされれば、動物数の削減にはつながる可能性が高いものの、代替法には関与する可能性が低いと考える研究者は多いと思われる。

しかし、代替法が単なる動物実験結果との比較により、相関性の高さで善し悪しが語られてきた局所毒性の予測においても、昨今では、MoA (Mode of Action: 作用機構)の裏付けが求められる。化学物質による単なる細胞毒性はMoAに当たらず、WoE (Weight of Evidence: 証拠の重み)に欠けると毒性の専門家の間では考えられている。まして、代替法の利用が、in vitroを用いた有害性の同定からリスク評価に発展しようという時代においては、単なる平面的な細胞培養だけでなく、摘出組織の利用、3次元培養や複数の細胞の混合培養などのモデル構築およびその利用が望まれる。その場合には、化学物質毎にMoAの解明し、WoEを高め、継時的な変化の観察によりリスク評価に反映させるためには、病理学的な解析は不可欠である。毒性試験の代替の分野においても、病理学者が果たす役割は極めて大きいと考えている。



# 若手ワークショップ

## 毒性病理を基盤としたメカニズム研究

WS-01 ~ 05      2月2日(木)      9:40 ~ 11:00

座長：中江 大 (東京都健康安全研究センター)  
小川 久美子 (国立衛研)

WS-06 ~ 09      2月3日(金)      9:15 ~ 10:15

座長：鰐淵 英機 (大阪市立大)  
宇和川 賢 ((社)日本化学工業協会)

WS-10 ~ 13      2月3日(金)      13:00 ~ 14:00

座長：永井 博文 (武田薬品工業(株))  
小野寺 博志 ((独)医薬品医療機器総合機構)

WS-14 ~ 17      2月3日(金)      14:05 ~ 15:05

座長：寺西 宗広 (第一三共(株))  
山手 丈至 (大阪府立大)

**WS-01****肝発癌性評価における microRNA の有用性の検討****Evaluation of the Usefulness of MicroRNAs in Rat Hepatocarcinogenesis**

串田 昌彦

住友化学(株) 生物環境科学研究所

microRNA (miRNA) は20塩基ほどの短い一本鎖の non-coding RNA で、mRNA に結合して翻訳阻害もしくは分解することにより、蛋白発現を抑制するなど、生体にとって重要な働きをすることが知られている。近年、miRNA ががんを初めとする疾患の発症や進行に関わることが報告されている。また、miRNA は小さなRNA のため、mRNA とは対照的に、顕著な頑強性を有し、血液やホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本においても解析できるという特長がある。今回我々は毒性評価、特に肝発癌性評価における miRNA の有用性について各種検討を行った。まず組織中における miRNA の安定性を確認するため、以下3種の標本 (凍結ブロック標本、FFPE ブロック作製後6ヵ月および10年を経過した標本) からマイクロダイセクションを行った試料から抽出した miRNA の発現を比較し、miRNA の発現パターンが非常に安定していることを確認した。次に血中の miRNA は癌の診断マーカーとなり得ることが報告されていることから、薬物代謝酵素誘導剤であるフェノバルビタールや DDT、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\alpha$  のアゴニストであるクロフィブレートプロモーターとして誘発したラット肝発がんモデルを用い、前癌病変である肝細胞変異巣、肝細胞腺腫および肝細胞腺癌を持つラットの血液中の miRNA 量を検討した。その結果、軽度な肝細胞の過形成病変を有するラットから病変の進行に伴い血清中に含まれる特定の miRNA の量が有意に増加することを見出した。さらに、血清中で上昇していた miRNA の中には、自然発生の肝細胞腺腫や腺癌においても高発現しているものがあることを合わせて確認した。これらの結果から、特定の miRNA については肝発癌に至る早期より上昇する発がんマーカーとなり得ること、加えて肝発癌の進行をモニタリングする指標となり得る可能性を明らかにした。

**WS-02****ギャップ結合タンパク connexin32 によるラット肝発がん抑制と細胞死制御****The Role of Gap Junctional Intercellular Communication in Rat Hepatocarcinogenesis and Apoptosis**

内木 綾

名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理

ギャップジャンクション (GJ) は、コネキシン (Cx) の6量体から構成される細胞間装置であり、肝臓においては Cx32 が主要な GJ タンパクの一つである。これまでに、肝臓において主要な GJ タンパクである Connexin 32 (Cx32) のドミナントネガティブ変異体導入トランスジェニック (Tg) ラットを用いて、Cx32 機能抑制による肝細胞間連絡能の低下によって、肝障害物質誘発肝細胞死が抑制される一方で、肝発がん物質に対する感受性が上昇することを明らかにした。すなわち、Cx32 は肝発がんを抑制的に制御することが判明した。本研究では、肝細胞障害の制御と肝細胞がん化の抑制、という Cx32 の担う2つの機能の関係を解明するため、10週齢の雄 Tg および同腹野生型 (Wild) ラットに、肝障害作用をもつ Acetaminophen (APAP, 500 mg/kg, i.g.) を投与し、24時間後の肝障害の評価と肝細胞死のメカニズム解析を行った。また、7週齢雄 Tg および Wild ラットに、APAP (500 mg/kg, i.g.) を週2回5週間投与した後、diethylnitrosamine (DEN, 50 ppm) を12週間飲水投与し、肝前がん病変である GST-P 陽性細胞巣形成に対する APAP の修飾作用を解析した。その結果、APAP 投与は24時間と5週間投与いずれにおいても、小葉中心性の肝細胞死を惹起し、Wild ラットと比較して Tg ラットでは肝障害発現の低下を認めた。障害肝細胞は TUNEL 陽性を示し、なおかつ Cleaved-caspase 3 の活性化を認め、アポトーシスの誘導が明らかとなった。また DEN 投与による GST-P 陽性細胞巣の大きさは、Tg および Wild ラットいずれにおいても、無処置群と比較し APAP 投与群で増加傾向を認めたが、この傾向は Tg でのみ有意であった。

以上より、Cx32 は APAP により障害を受けた肝細胞に対する、アポトーシスの誘導に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。またこの細胞死制御機構の破綻が Cx32 機能低下時の肝発がん促進作用に関連している可能性が示唆された。

## WS-03

## Wntシグナルによる胃上皮細胞の増殖制御機構の解析

## Role of the Canonical Wnt Signaling Pathway in Proliferation of the Gastric Epithelial Cells

平田 暁大

岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験分野

【はじめに】胃癌においてWnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路が活性化していることが報告されており、胃癌発生の原因のひとつであると考えられている。しかしながら、Wntシグナルの活性化が胃癌の発生・進展にどのように寄与するか、その機序については未だ不明なところが多い。そこで、我々は、マウスの胃上皮細胞において、 $\beta$ -cateninの誘導によりWntシグナルを強制的に活性化し、増殖および分化に及ぼす影響を検討した。【方法】ドキシサイクリンの投与により(Tet-on system)、安定型 $\beta$ -cateninの発現を誘導可能な $\beta$ -catenin inducibleマウスを用いた。5から7週齢のマウスにドキシサイクリンを5日間飲水投与し、胃底腺および幽門腺を組織学的および免疫組織化学的に解析した。さらに、遺伝子発現の変化について定量PCRにより解析した。【結果】 $\beta$ -cateninの免疫染色により、ドキシサイクリンを投与したマウスの胃底腺および幽門腺において、 $\beta$ -cateninの蓄積が認められた。 $\beta$ -cateninの蓄積は、胃底腺の壁細胞を除く全ての胃上皮細胞で認められた。また、定量PCRによって、ドキシサイクリンを投与による $\beta$ -cateninの発現誘導が確認された。さらに、Ki-67の免疫染色により胃上皮細胞の増殖活性を検討したところ、胃底腺、幽門腺にいずれにおいても、ドキシサイクリンを投与したマウスにおいて、Ki-67陽性細胞の有意な増加が認められた。Ki-67陽性細胞は、峽部から胃小窩に集中して観察され、腺底部では認められなかった、したがって、Wntシグナルの活性化が細胞増殖に及ぼす影響は、細胞の種類によって異なることが示唆された。【考察】Wntシグナルの活性化は、細胞増殖を亢進することにより、胃癌発生に関与することが示唆された。現在、 $\beta$ -cateninを誘導した胃におけるWntシグナルの標的遺伝子の発現を解析中であり、その結果もあわせて報告する。

## WS-04

## 内因性活性酸素誘導酵素NADPH oxidaseの阻害による前立腺癌進展抑制

## Inhibition of NADPH Oxidase, an Endogenous Superoxide Inducer, Suppressed Progression of Prostate Cancer

鈴木 周五<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理, <sup>2)</sup>名古屋市立東部医療センター 病理診断科

【目的】活性酸素は前立腺癌の増殖や進展に関与する報告があり、活性酸素の産生抑制はがん発育抑制に繋がると考える。そこで、我々は内因性の活性酸素誘導酵素であるNADPH oxidaseに着目し、その阻害剤であるapocyninの前立腺癌増殖および進展阻害効果を、ラット前立腺癌細胞株皮下移植モデルで検討した。

【方法】アンドロゲン非依存性ラット前立腺癌細胞株PLS10を、雄ヌードマウスに皮下移植し、apocyninを100および500mg/Lの濃度で飲水投与した。移植後2日目から1日おきに移植腫瘍径の計測をするとともに、4週間の投与終了後に屠殺・剖検し、移植腫瘍および諸臓器の転移病変を、病理学的に検討した。移植腫瘍は免疫組織化学的解析も行った。

【結果】皮下移植腫瘍径は時間とともに増大し、対照群に比してapocynin投与で増大の抑制傾向を認めた。飲水量や体重の増加に群間で変化は見られなかった。最終屠殺時の移植腫瘍は、apocynin用量依存性の縮小を認めた。移植腫瘍内壊死巣の割合、CD31を指標とした新生血管数およびki67抗体による細胞増殖活性に、apocynin投与による抑制を認めた。アポトーシスの割合には群間で差がなかった。転移病変は減少傾向を認めたものの有意な差はなかった。

【考察】Apocyninによる腫瘍および腫瘍血管の増生抑制を認め、前立腺癌の治療薬となり得ると考える。今後、発がん予防への効果を検討する予定である。

**WS-05****ヒトプロト型c-Ha-rasトランスジェニックラットを用いた浸潤性膀胱がんモデルの開発と新規浸潤因子の同定****Establishment of a New Invasive Urinary Bladder Cancer Model Identification of Invasion-Associated Protein Using Human c-Ha-ras Proto-Oncogene Transgenic Rats**

魏 民

大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学

浸潤性膀胱がんの新規治療法・予防法の開発には実験動物モデルの確立が必要である。本研究では、乳頭状非浸潤性膀胱がん由来する浸潤性膀胱がんモデルを作成するために、雄性ヒトプロト型c-Ha-rasトランスジェニックラット(Hras128)を用いて、0.05% N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)を8週間飲水投与後0.1% phenethyl isothiocyanate (PEITC)を混餌投与した群(BBN→PEITC群)、PEITC→BBN群、BBN単独投与群、PEITC単独投与群および無処置群の5群に分け浸潤性膀胱がんの発生率を検討した。その結果、実験開始後16週においてBBN→PEITC群で最も高頻度に浸潤性膀胱尿路上皮がんが認められた(62%、0.9個/匹)ことから、Hras128ラットにおいて浸潤性膀胱がんを誘発させるにはBBN→PEITC順の投与がもっとも有効であることが明らかになった。次に、膀胱がん浸潤因子を同定するために、BBN→PEITCで誘発した非浸潤性膀胱がんと浸潤性膀胱がんの各々に対して、正常粘膜をコントロールとして用いたプロテオーム解析を行い、両者を比較検討した。その結果、浸潤性膀胱がんのみ高発現するタンパクを32種類同定した。そのうち、Carbonic anhydrase 2 (CA2)は免疫組織学的にも、その発現量は非浸潤がんと比較して浸潤がんが高値を示した。さらに、ヒト膀胱がんにおけるCA2の発現頻度はTa、T1、T2およびT3でそれぞれ10、17、40および89%であり、深達度が進むにつれて高発現していた。以上より、CA2は膀胱がんの新規浸潤因子である可能性が示唆された。また、Hras128ラットを用いたBBN→PEITC投与モデルは浸潤性膀胱がんの予防物質の検出モデルとしての有用性が期待できる。

## WS-06

## 末梢型と中枢型肺扁平上皮癌における診断マーカー発現の探索研究

## Expression of Diagnostic Biomarkers in Central and Peripheral Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Are They Different?

福岡 順也

富山大学 附属病院

BACKGROUND: Presence of specific biological characteristics and specific targeted molecule is critical to judge use of molecular target drugs. Also, examining high-throughput technique such as tissue microarray is important to predict positive and possible adverse effects for disease of interests. Lung adenocarcinoma has huge progress for current semi-personalized therapy. But squamous cell carcinoma (SCC) does not have effective molecular target drug. Referring to recent reports, pSCC may be biologically different from cSCC, but the evidence is weak. If they are biologically different pemetrexed and bevacizumab, currently prohibited drugs due to strong adverse effect, may be useful to pSCC. DESIGN: 50 cases with SCC resected by lobectomy were collected. cSCC was defined as a tumor from trachea to segmental bronchi and pSCC as in more peripheral location. Tissue Microarray containing triplicated 0.6mm cores from each case were composed. Immunohistochemical staining for CK7, TTF1, p63, CK14, Napsin A, CK34  $\beta$  E12, CK5/6, and p53 were performed. Levels of entrapped pneumocytes inside the core were also scored by observing CK7. RESULTS: Immunohistochemical patterns were identical between cSCC and pSCC, and none showed statistically significant difference. Observed single difference was a presence of entrapped pneumocytes highlighted by CK7 predominantly in pSCC ( $p=0.04$ ). The 5-year survival showed no difference in the prognosis between cSCC and pSCC. CONCLUSIONS: Immunohistochemical patterns and survival are not different between cSCC and pSCC. The central and peripheral SCC may not be biologically different except the ways of proliferation.

## WS-07

化学物質特異的DNA付加体 *in vivo* 解析法の構築とレポーター遺伝子導入動物への応用Development of Analytical Method for *In Vivo* DNA Adducts and its Application to Reporter Gene Transgenic Rodents

石井 雄二

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

LC-MSやLC-MS/MSでは従来の<sup>32</sup>P-ポストラベル法に比べDNA付加体の構造情報が得られることや、高精度な定量的解析が可能であることから、これら分析機器を用いた *in vivo* 試料中のDNA付加体定量解析法が注目されている。一方、レポーター遺伝子導入動物を用いた *in vivo* 変異原性試験は化学物質の生体内挙動を考慮した遺伝毒性試験ツールとして期待されている。本研究では、DNA付加体と遺伝子変異を同一個体、同一臓器で観察することにより、化学発がん過程早期に係る分子病理学的動態の把握を目的にしている。今回は、アカネ色素(MC)の構成成分であるルシジン配糖体(LuP)と香料のエストラゴール(ES)について、各付加体の疑似硫酸抱合体を化学的に合成し、各塩基との反応液をLC-MSで解析後、NMRによって構造同定した。また、LC-MS/MSによる各種分析条件の検討を行い、*in vivo* 試料での定量的解析法の構築を行った。LuPからはdGのN2位及びdAのN6位の付加体を、ESからはこれまで報告されている2種のdG付加体に加え、dAのN6位の付加体の生成を明らかにした。LC-MS/MSを用いて構築した定量解析法は、 $10^8 \sim 10^9$ 個の塩基中に数個のレベルで高い定量性とともに出検可能であった。さらに、これら化合物を *gpt delta* ラットあるいはマウスに投与して、発がん標的臓器における特異的DNA付加体解析ならびにレポーター遺伝子変異解析を実施した。LuPを投与した *gpt delta* ラットの腎臓では、上記2種の特異的付加体が出検され、またMC投与群においても同様の付加体が出検され、MC腎発がん過程へのLuPの関与を強く示す結果となった。しかし、*gpt* 変異体のスペクトラム解析では両者の間に同一性が認められず、その発がん機序への他の構成物質の関与も示唆された。また、ESを投与したマウス肝臓では3種の特異的付加体が投与量依存的に全投与群で検出された。しかし、*gpt* 遺伝子変異頻度には明らかな用量依存性は認められておらず、付加体形成量と遺伝子変異頻度の量的相関性については今後の研究課題としたい。



**WS-08****中波長紫外線誘発皮膚発がんに対するクロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤の増強作用におけるエピジェネティックな変化の関与****Involvement of Epigenetic Alteration in the Enhancing Effects of Chromated Copper Arsenate on Ultraviolet B-Induced Skin Carcinogenesis**

高橋 尚史

(財) 残留農薬研究所

Chromated copper arsenate (CCA) contains arsenic and chromium, and has generated public concerns over possible risk of skin cancer. CCA enhanced ultraviolet B (UVB)-induced skin carcinogenesis in a dose-dependent manner in SKH-1 hairless mice; particularly, CCA increased the incidences of moderately/poorly differentiated squamous cell carcinoma (SCC) and 8-OHdG levels of epidermis. To clarify the mechanism of the enhancing effects of CCA, gene expression profiling was performed in the tissues of epidermal hyperplasia and SCC in the UVB+CCA 0 and 90 ppm groups. Microarray analysis and quantitative RT-PCR demonstrated that CCA overrode genes involved in apoptosis, DNA repair, and antioxidant effect, all of which were enhanced by UVB. Next, to elucidate the involvement of epigenetic alteration in the gene expression, we quantitatively analyzed DNA methylation and histone acetylation in the CpG island nearby transcription starting site of p53 (apoptosis/DNA repair), Nrf2 and Msra (antioxidant), and Ogg1 (DNA repair/antioxidant). As a result, CCA hypermethylated CpG islands in Nrf2 and Ogg1, whereas CCA tended to increase histone H3 or H4 acetylation levels in CpG islands of p53, Nrf2, Msra, and Ogg1, suggesting that the regional DNA methylation, but not histone acetylation, were related to transcriptional silencing of these genes. Additionally, analysis of global DNA methylation status revealed that CCA enhanced global DNA hypomethylation even at the early stage of carcinogenesis. These results suggest that both regional hypermethylation and global hypomethylation may play important roles in the enhancing effects of CCA on the skin carcinogenesis.

**WS-09****オクラトキシンA誘発腎発がん機序の解明****Possible Modes of Action Underlying Ochratoxin A-Induced Renal Carcinogenesis**

日比 大介

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

カビ毒オクラトキシンA (OTA)は腎臓に発現する各種トランスポーターを介した腎内動態を経て、近位直部尿管 (S3)への蓄積が示唆されており、本部位を標的とする発がん物質として知られている。しかし、明らかな変異原性を示さないことからOTAの発がん機序は未だ明確になっていない。我々は、OTAの有する部位特異性に着目し、2つのレポーター遺伝子、*gpt*ならびに *red/gam* (*Spi*)を導入した *gpt delta* ラットに発がん用量のOTAを投与して、腎皮質及び髓質外帯部における *in vivo*変異原性評価を実施した。その結果、皮質部では変異原性は認められなかったものの、発がん標的部位であるS3を含む髓質外帯部において、主に欠失変異と考えられる *Spi*変異頻度の上昇が認められた。次に、網羅的遺伝子発現解析手法により、OTA投与により発現変動する遺伝子を腎皮質及び髓質外帯部間で比較し、OTA発がん過程早期に係る遺伝子群の同定を試みた。皮質部で1796個、髓質外帯部で1726個の発現変動遺伝子を検出した ( $P < 0.05$ , fold change  $\geq 1.5$ )。その内、皮質部では変化は認められず髓質外帯部においてのみ発現変動が認められた遺伝子として、DNA二重鎖切断修復に関わる (*Chek1*, *Rad18*, *Brip1*, *Brcc3*等)、細胞周期促進に関わる (*Cyclin E1*, *A2*, *B1*等)、DNA損傷応答を介したG2/M arrest誘発に関わる (*Chek1*, *Wee1*)、Bcl-2 family (*Bak1*, *Bik*)、癌抑制遺伝子p53に関わる (*Phlda3*等) 遺伝子群が抽出された。これら遺伝子の多くはreal time RT-PCR法においてもmRNAレベルの有意な発現増加あるいは減少が確認された。OTAの発がん標的部位においてDNA二重鎖切断修復関連遺伝子の変動が認められたことから、OTAが同部位に誘発する欠失変異はDNA二重鎖切断後の修復過程に生じている可能性が示された。また、DNA損傷に関連した種々の遺伝子に変動が見られたことから、OTA誘発腎発がん機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与が強く示唆された。

**WS-10****新規抗体医薬品標的分子GPC3の機能解析****Functional Analysis of GPC3 as a Target Molecule for Novel Antibody Therapeutic**

加藤 淳彦

中外製薬(株) 安全性研究部

抗体医薬製剤は、代表的な分子標的医薬品の一つであることから、その標的分子の機能を適切に把握することが医薬品開発の過程で重要となる。我々は現在、細胞膜表面上のheparan sulphate proteoglycanであるグリピカン3(GPC3)が、肝細胞癌(HCC)の70%以上に発現する胎児・癌抗原であることから、これを標的とした抗体医薬品の開発中である。一方でこのGPC3の生物学的機能については、現在のところ不明な点が多いことから、非臨床開発段階では、主に病理学的手法を用いて、HCCがGPC3を発現することの生物学的意義の検討を続けてきた。我々は、まずGPC3のHCC症例における発現傾向を検討し、陽性症例に明確な細胞膜上の発現を示すものと、膜発現が不鮮明なものがあることを見いだした。このGPC3の膜発現に着目して、それと関連する因子を各症例間で比較検討したところ、GPC3の膜発現症例において、腫瘍内にマクロファージが多数浸潤していることが明らかになった。そこで、通常GPC3を発現していないHCC株化細胞に、GPC3を導入した細胞株を作製し、両株を免疫不全マウスに移植して得た腫瘍塊において、GPC3の膜発現の有無と、マクロファージの浸潤状況を観察したところ、臨床症例と同様の傾向が認められた。以上の結果から、このマウスをモデルとして、GPC3膜発現に伴って癌組織中に浸潤してくるマクロファージの生物学的特性を検討した結果、これが近年腫瘍の生育を助ける可能性が指摘されている、いわゆる tumor associated macrophage (TAM) の特性によく一致することを見いだした。以上の成績から、HCCがGPC3を膜発現することの生物学的意義の少なくとも一部は、TAMの動員にあるものと考えられることから、同分子はHCCの魅力的な創薬標的分子であることが示された。

**WS-11****Thioacetamide 誘発ラット急性肝障害における鉄調節因子群の発現プロファイリング****Expression Profiling of Iron-Regulatory Factors in Thioacetamide-Induced Rat Acute Hepatic Injury**

井澤 武史

大阪府立大学 獣医病理学教室

【目的】近年、慢性肝臓病の進展因子として鉄過剰(hepatic iron overload)が注目されているが、肝疾患における鉄代謝障害の病理発生には不明点が多い。本研究では、thioacetamide 誘発急性肝障害における各種鉄調節因子の発現動態を調べ、一過性の鉄代謝障害における鉄調節因子群の役割を検討した。【方法】7週齢の雄F344ラットにthioacetamide(300 mg/kg BW)を単回腹腔内投与し、投与後10時間から1, 2, 3, 5, 7, 10日に肝臓および末梢血(血清)を採材した。肝臓は外側左葉から組織切片を作製し、HE染色ならびに特殊染色・免疫染色を実施した。肝外側右葉から臓器鉄、血清から血清鉄の定量を行った。肝内側右葉を用いた定量PCR法およびWestern blot法により各種鉄調節因子の発現動態を解析した。【結果】HE染色では、投与後1日から肝細胞の小葉中心性壊死、2~3日から小葉中心部に高度の炎症細胞浸潤が認められ、これらの病変は5日から減弱し、10日に回復した。血清鉄は投与後1日で上昇し、2日から正常レベルに回復した。肝臓鉄は投与後5日まで漸増し、7日から回復した。hepcidinの発現は投与後2日をピークに上昇し、これに伴ってtransferrin receptor 1とferritin subunitsの上昇がみられた。3日目ではferroportinの上昇が認められた。【考察】肝障害に伴って、一過性の鉄過剰が認められた。鉄代謝のkey regulatorであるhepcidinの発現上昇を中心に、鉄の細胞内取り込み・貯蔵が亢進し、その後の細胞外排出により、肝臓鉄レベルは正常に回復したと考えられた。

**WS-12****第II相酵素誘導剤投与による肝臓への影響に関する検討****Effects on the Liver Induced by the Phase II Drug-Metabolizing Enzyme Inducers**

牧野 俊彦

第一三共(株) 安全性研究所

肝臓での薬物代謝はcytochrom P450等の第I相酵素と glutathione S-transferase等の第II相酵素の2段階の代謝反応からなり、化合物の毒性評価上非常に重要な役割を果たしている。しかし、第I相酵素誘導における肝臓の変化についてはこれまでに多く研究がなされてきているが、第II相酵素のみ誘導された場合の肝臓の変化を詳細に調べた研究は少ない。本発表では、第II相酵素誘導剤として butylated hydroxyanisole (BHA) および 1, 2-bis(2-pyridyl)ethylene (2PY-e) の2剤を用い、第I相と第II相酵素の両方を誘導する phenobarbital (PB) による変化と比較することで、肝臓への影響を評価した。11週齢の雄F344ラットにそれぞれ14日間投与したところ、BHA、2PY-e投与群ともに肝臓重量の増加は認められたが、電子顕微鏡学的検査も含め、形態学的変化は認められなかった。免疫組織化学的検査では、BHA、2PY-e投与群ともに成熟ラットの肝細胞では発現しないGST Ypが、それぞれ、肝小葉辺縁部および中心部で誘導された。BrdU標識による肝細胞増殖活性を調べたところ、BHA、2PY-e投与群ともに投与3日において肝細胞増殖活性の一過性の増加がみられ、抗BrdU抗体と抗GST Yp抗体を用いた二重染色により、肝小葉内の部位に関わらず、GST Yp陽性肝細胞で増殖活性が高いことが示された。GeneChip®と二次元電気泳動(2D-DIGE)による網羅的解析法を行ったところ、BHA投与群では細胞周期・増殖、シグナル伝達、転写関連遺伝子などの細胞増殖に関連する遺伝子・タンパク質の発現が投与1~2日後に一過性に発現上昇し、G1細胞周期停止による細胞増殖抑制作用がある formyltetrahydrofolate dehydrogenase の投与4~14日での発現増加が認められた。以上、第II相酵素誘導による肝肥大は主に細胞増殖により惹起され、GST Yp誘導が細胞増殖に関連していることが示された。

**WS-13****T-2 toxin 誘発の造血器毒性****Hematopoietic Toxicity of T-2 Toxin in Mice**

篠塚 淳子

田辺三菱製薬(株)

T-2 toxinはFusarium 属真菌により産生されるトリコテセン系マイコトキシンである。このマイコトキシンに汚染された食物、飼料の摂取によるヒトおよび家畜の中毒事例が世界各地で報告されており、公衆衛生ならびに家畜衛生上重要な問題となっている。T-2トキシシンによる中毒症状としては、リンパ・造血系組織障害、消化器障害、神経症状、繁殖障害などが報告されているが、その病変発現のメカニズムには不明な点が多いその病変発現のメカニズムには不明な点が多い。我々のT-2 toxin投与マウスの毒性研究から、その毒性発現にアポトーシスが関与することが明らかになっている。今回はT-2トキシシンの造血器毒性およびその毒性メカニズムについて報告する。雌のICR:CD-1系マウスにT-2トキシシン(10mg/kg b.w.)を経口投与し、投与48時間後まで経時的に動物を剖検し、血液学・血液生化学的検査、骨髓検査および病理組織学的検査(胸腺、脾臓、骨髓、肝臓)を実施した。また、肝臓においてはDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を実施した。その結果、T-2トキシシン投与群では、赤血球数に変動は認められなかったが、白血球数およびリンパ球数が投与6時間以降に減少した。また、血小板数の減少、凝固系パラメーター(PT, APTT)の延長、Fgの減少の変動、血中の肝逸脱酵素(AST, ALT)の増加、血中総蛋白量や脂質系パラメーターの減少など、各種血液生化学的検査値の変動が認められた。病理組織学的検査では、胸腺皮質リンパ球、脾臓赤脾髄内・骨髓内の造血細胞ならびに肝細胞死が認められた。骨髓検査では、赤芽球系細胞、未熟顆粒球およびリンパ球が減少していたが、成熟骨髄球には変化なく、分裂活性の高い細胞を特異的に傷害していることが明らかになった。肝臓サンプルを用いたDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析結果から、アポトーシス誘導に加えて、T-2トキシシンによる蛋白合成阻害作用と血液凝固系障害を示唆する変化が認められた。

**WS-14****マウス鼻中隔にみられる好酸性物質に関する検討****Studies on Eosinophilic Substance in the Mouse Nasal Septum**

土居 卓也

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【緒言】成熟マウスでは、鼻中隔において好酸性物質の沈着が顕著に認められる。成書では、この物質はアミロイドと記載されているが、コンゴレッド染色や超微形態学的検査でそのことを証明した報告はない。一方、好酸性物質がコンゴレッド染色に陰性であることを示し、アミロイドであることを否定した報告もあるが、それら報告においても詳細な検討はなされておらず、この物質に関する情報は少ない。そこで、組織学および超微形態学的にこの好酸性物質に関する検討を行った。

【結果】好酸性物質はアミロイドではなく、複合糖質と思われる物質(超微形態学的に均質無構造な物質)およびコラーゲン線維によって構成されていることが判明した。また、好酸性物質沈着は生理的な現象であることが示唆された。複合糖質と思われる物質は、鋤鼻腺の上皮細胞によって産生されること、および産生された物質は鋤鼻腺上皮細胞の基底側に集積した後、細胞膜および基底膜が部分的に開口することによって間質に移行することが示唆された。好酸性物質の沈着程度には雌雄差がみられること(同週齢であれば雌よりも雄で強い)、加齢に伴う沈着の増強には限りがあり老齢マウスでは増強しない(雄では58週齢までに、雌では34週齢までにピークに達し、それ以降の増減はみられない)ことが判明した。また、過去の報告および演者の経験から、好酸性物質の沈着はマウスに特異的な現象である可能性が考えられた。

【まとめ】好酸性物質は鋤鼻腺の腔内ではなく間質に沈着していることから、フェロモン受容器である鋤鼻器機能に対して作用することはないと思われる。しかしながら、鋤鼻器を介した何らかの刺激に反応して、鋤鼻腺上皮細胞による好酸性物質の産生および放出が惹起される可能性が考えられる。

**WS-15****リン酸水溶液の静脈内投与によるラットの腎糸球体病変の研究****Pathological Studies on Glomerulonephropathy Induced by Bolus Injection with Dibasic Sodium Phosphate Solution in Rats**

土屋 紀子

塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所

リン酸塩は医療用薬剤等の原料あるいは緩衝性媒体として広く使用されている。リン酸塩をラットやイヌに大量経口投与すると尿細管への石灰沈着が生じることが知られているが、リン酸水溶液を静脈内投与した場合の腎毒性に関する報告は見当たらない。本研究は、ラットにおける第二リン酸水素ナトリウム水溶液(以下、リン酸水溶液)の静脈内投与による腎毒性の特徴を把握する目的で行った。

初めに、1, 25, 250および360 mMのリン酸水溶液の2週間反復静脈内投与により、250 mM以上の高濃度リン酸水溶液が糸球体障害とタンパク尿を引き起こすことを明らかにした。続いて、360 mMリン酸水溶液を単回および複数回反復投与後に剖検し、経時的変化を検索した。投与3日目に降尿タンパク陽性例が増加し解剖時まで持続した。単回投与例では、電顕的にボウマン嚢腔および糸球体上皮細胞に空胞が認められた。組織学的に、石灰沈着が3日間投与後にはボウマン嚢上皮および糸球体上皮に限局性に見られ、7もしくは8日間投与後には糸球体全域に認められた。7日間投与例では尿細管および間質に光顕的な変化は認められなかったが、腎障害のマーカー遺伝子(Kim1, Spp1およびA2m)の発現が上昇した。さらに、高濃度リン酸水溶液投与により誘発される腎障害の回復性と長期投与による影響を検討した。4週間のリン酸水溶液投与により、ヒトのネフローゼ症候群の臨床症状に類似した持続的な尿タンパクの増加、貧血、高脂血症および間質・尿細管病変を伴う糸球体障害が認められた。また、高濃度のリン酸水溶液投与により高度に障害された糸球体は、休薬後も機能的、形態学的に回復せず、皮質尿細管上皮細胞や間質に病変が拡大することが示された。

本研究では、リン酸水溶液の濃度に依存してラットにおいて糸球体への石灰沈着が発生することを示し、高濃度リン酸水溶液の反復静脈内投与によりヒトのネフローゼ症候群類似の病態モデルをラットで短期間に作成できる可能性が示唆された。

**WS-16****Ethylene glycol monomethyl ether, Atrazine および Bromocriptine により誘発されるラット黄体の異なる形態学的特徴について****Morphological Characteristics of Luteal Toxicity in Rats Treated with Ethylene Glycol Monomethyl Ether, Atrazine, or Bromocriptine**

武田 賢和

エーザイ (株) 筑波安全性研究部

【目的】 Ethylene glycol monomethyl ether (EGME), Atrazine および Bromocriptine (BRC) は、ラットの黄体に病理学的変化をもたらす卵巣毒性物質として知られる。我々は、第27回本学会において、EGME および Atrazine が分子病理学的に新黄体に影響を及ぼすこと、EGME が旧黄体にも作用すること、ならびにEGME がプロラクチン (PRL) 分泌上昇を介して黄体を刺激する可能性を示した。本研究では、これら3つの卵巣毒性物質がラット黄体に及ぼす形態学的影響を比較すると共に、EGME による黄体への直接的な影響を、PRL 分泌抑制作用を有するBRC との併用投与によって精査した。

【方法】 4日間の正常性周期を示す成熟SDラットにEGME (300 mg/kg), BRC (2 mg/kg), EGME+BRC または Atrazine (300 mg/kg) を7日間投与し、卵巣のHE染色標本観察および電子顕微鏡観察を実施した。

【結果・考察】 HE染色標本観察により、EGME群、EGME+BRC群、Atrazine群の全ての黄体で黄体細胞の肥大が、BRC群で黄体数の増加が認められた。EGME群、EGME+BRC群およびAtrazine群の肥大黄体では、細胞内に細かい空胞を多数認めるタイプ (Corpora Lutea Type I: CL I) と、好酸性で充実した細胞質を持つタイプ (CL II) の2種類が観察された。EGME投与群ではCL II, Atrazine投与群ではCL Iの割合が高かった。電子顕微鏡観察の結果、対照群 (発情休止期) の黄体では脂肪滴、滑面小胞体、ミトコンドリアが一様に分布していたのに対し、EGME群、EGME+BRC群およびAtrazine群のCL Iでは、脂肪滴が数多く認められた。EGME群とEGME+BRC群のCL IIでは、滑面小胞体の著しい発達が認められたが、Atrazine群のCL IIおよびBRC群の黄体では対照群と比較して明瞭な変化がみられなかった。以上より、EGME および Atrazine は新黄体だけでなく旧黄体にも肥大をもたらすが、それぞれの形態学的特徴は異なることが示された。また、BRC との併用下でもEGMEは黄体細胞を肥大させたことから、EGMEは黄体に対してPRL経路だけでなく直接的にも作用する可能性が示された。

**WS-17****インドメタシン、RU486投与ラット卵胞における経時的遺伝子発現プロファイリング****Transitional Gene Expression Profiling of Ovarian Follicle in Rats Treated with Indomethacin and RU486**

坪田 健次郎

アステラス製薬株式会社 安全性研究所 毒性病理

【目的】 排卵・黄体化の過程では多くの遺伝子・Pathwayが一過性に活性化することが知られている。インドメタシン (IM) と RU486 (RU) はラットの発情前期に単回投与すると卵胞破裂を阻害し、発情期に未破裂卵胞を誘導するが、病理組織学的に組織像は異なる。すなわちIM投与では顆粒膜細胞、莖膜細胞の境界が不明瞭になり、通常の初期黄体に近い組織像であるのに対して、RU486投与ではそれらの境界は明瞭で、胞体が小さくグラーフ卵胞の卵胞上皮様の組織像を呈する。今回我々はIM投与及びRU投与ラットの未破裂卵胞から抽出したRNAを解析し、遺伝子発現プロファイルと比較した。【方法】 9週齢のCrl:CD (SD) 系雌性ラットにIM (4 mg/kg) あるいはRU (100 mg/kg) を発情前期の15:00, 10:00にそれぞれ単回経口投与し、発情前期22時 (排卵前)、発情期10時 (排卵後) に各3例の卵巣を採取した。凍結切片を作製し、グラーフ卵胞、初期黄体をLaser microdissectionで切出し、total RNAを抽出後、Affymetrix製GeneChip (Rat230\_2.0) にて遺伝子発現データを取得した。【結果と考察】 発情前期22時の卵胞ではIM投与群: 244, RU投与群: 768が、発情期10時の卵胞ではIM投与群: 283, RU投与群: 1224のprobe setが無処置対照群に対して有意な変動を示した。これらのProbe set群をGene Ontology Database (<http://www.geneontology.org>) により排卵と関連のあるカテゴリー (炎症関連, タンパク分解, 血管新生, 脂質代謝, ステロイド新生他) に分類し、抽出した。その結果、RU投与によりAdamts9, Edn2, IM及びRUの投与によりVEGFなど、排卵との関連性が報告されている遺伝子の発現低下が確認されたことから、この実験系は卵巣毒性の検討に有用であると考えられた。今後、今回得られた遺伝子群と排卵障害のメカニズムの関連について検討を進めていく。

# ポスター要旨

P-001 ~ P-108

**P-001\*****シスプラチン誘発ラット腎間質線維化におけるカルポニンの発現と筋線維芽細胞との関連****Calponin Expression in Cisplatin-Induced Rat Renal Tubulointerstitial Fibrosis, in Correlation with Myofibroblasts**

○湯浅 隆宏, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科

【目的】線維化において、筋線維芽細胞は基質を過剰に産生することにより病変の進行に重要な役割を果たす。腎間質線維化においては、間質や血管周囲の線維芽細胞に加え、未分化間葉系細胞が筋線維芽細胞へ分化すると考えられている。また、傷害を受けた尿細管上皮細胞の上皮間葉転換(EMT)を介した筋線維芽細胞の形成も報告されている。しかし、その詳細な形成機序は不明である。カルポニンは、カルモジュリン・F-アクチン・トロポミオシンと結合する平滑筋細胞に特異的に発現するタンパク質である。今回、腎間質線維化におけるカルポニンの発現を、筋線維芽細胞との関連で免疫組織化学的に追究した。【方法】6週齢雄F344ラットに、シスプラチンを単回投与(6 mg/kg体重)することで腎間質線維化モデルを作製した。投与後1日から60日において、経時的に腎を採材した。PLP-AMeX法による固定・包埋を施し、パラフィン切片を作製し、カルポニン、ビメンチン、デスミン、 $\alpha$ -平滑筋アクチン( $\alpha$ -SMA)に対する抗体を用い、免疫組織化学的に解析した。また、凍結切片を作製し、カルポニンと各細胞骨格マーカーとの二重免疫染色を施した。【結果】シスプラチン投与後9日において、傷害を受け、拡張した尿細管周囲の間質にカルポニン発現細胞がみられた。また、傷害を受け再生しつつある尿細管上皮にもカルポニン発現が観察された。その後、間質の線維化の進行に伴いカルポニン発現細胞が増加した。間質で増加したカルポニン発現細胞は、ビメンチン、デスミン、 $\alpha$ -SMAを共発現したが、カルポニン陽性を示した上皮細胞では、ビメンチンのみ陽性で、デスミンと $\alpha$ -SMAとの共発現はなかった。【まとめ】腎間質線維化を構成する筋線維芽細胞は、種々の細胞骨格タンパクを発現することに加え、カルポニンを発現することを初めて明らかにした。また、再生尿細管上皮でのカルポニン発現は、筋線維芽細胞の形成にEMTに係る可能性を示唆する。

**P-002\*****シスプラチン誘発ラット急性腎障害モデルにおけるバイオマーカーの発現動態****Expression Patterns of Biomarkers of Renal Injury in Cisplatin Induced Rat Acute Renal Failure Model**○山本 絵美<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 藤澤 可恵<sup>1)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 松嶋 周一<sup>1)</sup>, 高須 伸夫<sup>1)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>2)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup><sup>1)</sup>塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室

Osteopontin (OPN) と Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) は腎障害マーカー蛋白の1つであり、腎障害後、速やかに血中、尿中あるいは組織中において発現が上昇することが知られているが、腎障害時の発現動態は不明な点が多い。そこで本研究ではシスプラチン(CDDP)誘発ラット急性腎障害モデルにおけるOPNとNGALの発現動態を免疫組織化学染色及び遺伝子発現解析により調べることを目的として実験を行った。CDDP誘発ラット腎障害モデルは6週齢の雄のF344ラットに6 mg/kgのCDDPを腹腔内投与することにより作製し、CDDP投与後1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 20, 25及び35日に腎臓を採取した。CDDP投与による障害は主に皮髄境界部の近位尿細管に認められた。投与後1日からアポトーシスや壊死が認められ、5日目にはそれらの変化が顕著であった。尿細管の再生は投与後5日から認められた。免疫組織化学的にOPNの発現部位は主に投与後5日から認められる再生尿細管や拡張した尿細管であった。mRNAの発現パターンも免疫組織化学染色の結果とほぼ一致しており、投与後5日～35日にかけて対照群と比較して有意な発現上昇が認められた。それに対してNGALの免疫組織化学的な発現は、投与後1日から皮髄境界部や皮質の尿細管に認められた。また、再生が始まる投与後5日からは障害部位及び障害部位周囲の正常な尿細管に認められた。mRNAの発現パターンも免疫組織化学染色の結果とほぼ一致しており投与後1日から有意な発現上昇が認められた。これらの結果より、再生尿細管に発現が認められたOPNは尿細管の再生に関与していると考えられる。また、障害を受けた尿細管は上皮-間葉転換(EMT)を起こすため、OPNはEMTにも関与している可能性が示唆された。障害部位周囲の正常な尿細管に発現が認められたNGALは障害からの尿細管の保護や再生に関与している可能性が示唆された。

**P-003****ポリミキシンB投与における腎毒性の病理学的検討**

## Pathobiological Study of Nephrotoxicity Due to Polymyxin B

○湯浅 敦子, 丸山 裕子, 梅屋 直久, 日置 孝徳, 佐藤 洋, 柿沼 千早

富士フイルム(株) 安全性評価センター

【目的】多剤耐性緑膿菌(以下MDRPを略す)は、カルバペネム系、アミノ配糖体系、およびフルオロキノロン系3種の抗菌薬すべてに耐性を示す緑膿菌と定義され、院内感染が度々問題となっている。MDRPに効果のある抗生物質としてポリミキシン類があげられるが、腎障害のある患者において、その症状悪化が報告されている。ポリミキシン類は古くから使用されているが、実験動物における腎毒性を含む安全性評価に関する十分な検討がなされていない。そこで我々は、ポリミキシン類の腎毒性に着目し、ポリミキシン類の1つであるポリミキシンBを用い齧歯類の静脈内または皮下に大量投与する実験を行った。【方法】ポリミキシンBの腎毒性を明らかにするため、マウスおよびラットにおける単回静脈内投与試験、14日間反復静脈内投与毒性試験を行った。さらに、ラットの14日間反復皮下投与毒性試験を実施した。単回静脈内投与は0, 5, 10 mg/kg, 14日間静脈内投与は0, 0.1, 0.3, 0.6, 1.2, 2.5 mg/kg/day, 14日間反復皮下投与では0, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg/dayを投与した。観察項目は、一般状態、体重、血液学および血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理学的検査を実施した。【結果】単回静脈内投与および反復静脈内投与毒性試験では、腎に対する影響は認められなかった。一方、14日間の反復皮下投与では20 mg/kg/day投与で自発運動低下、チアノーゼ、呼吸深大が観察され、血液生化学的検査ではCRL、BUNの高値がみられた。病理組織学的には近位尿細管上皮の核濃縮、塩基性化(再生)、脱落(壊死)、および細胞/蛋白円柱、尿細管拡張がみられた。【まとめ】ポリミキシンBの単回大量投与及び反復静脈内投与ではみられなかった腎障害が反復皮下投与で発現した。以上のことからラットを用いた反復皮下投与はポリミキシン類の臨床における腎毒性研究に有用なモデルであると考えられた。

**P-004\******in vitro*におけるOsborne-Mendelラットの足細胞の性状とアンジオテンシンII添加によるアクチン細胞骨格への影響**

## Characterization of the Cultured Podocytes Derived from Osborne-Mendel Rats and the Response of Their Actin Cytoskeleton to Angiotensin II

○安野 恭平<sup>1)</sup>, 荒木 さおり<sup>1)</sup>, 坂下 悠<sup>1)</sup>, 小林 亮介<sup>1)</sup>, 荻原 喜久美<sup>2)</sup>, 上家 潤一<sup>3)</sup>, 代田 欣二<sup>1,3)</sup><sup>1)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所, <sup>2)</sup>麻布大学 生命・環境科学部 病理学研究室, <sup>3)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室

【背景】近年、血圧や体液の調節を通じて全身を制御する循環レニン・アンジオテンシン系(RAS)に加え、組織局所において独立して作用する組織RASの存在が明らかとなってきた。Osborne-Mendel (OM)ラットは若齢から高血圧とタンパク尿を伴う腎障害を生じ、その病態は慢性腎不全へと移行する。本ラットの腎障害の病理発生には糸球体足細胞の障害が重要であり、これまでに我々は薬物投与実験の結果から糸球体における組織RASの活性化が病態に関与する可能性を示した。本実験では足細胞に対するRASの作用に焦点を絞り、OMラットの足細胞の性状を*in vitro*で検索した。

【材料と方法】7週齢のオスのOMラット、および同週齢のF344ラットから糸球体を単離・培養し、免疫組織化学検査およびreal-time RT-PCR法により、両系統の培養足細胞における足細胞関連分子(nephrin, podocin, synaptopodin)とアンジオテンシンII type 1受容体(AT1R)の発現を検索した。また、メディウム中にアンジオテンシンII (AngII)を $1 \times 10^{-8} \sim 10^{-6}$  mol/Lの濃度で添加し、nephrin mRNA発現量と足細胞のアクチン細胞骨格への影響を評価した。培養細胞のアクチン細胞骨格の変化はphalloidin染色により観察した。

【結果】OMラットとF344ラットの培養足細胞では足細胞関連分子の発現量に有意差はみられなかった。一方、AT1R mRNAの発現量はF344ラットと比較して、OMラットで有意に高い値を示した。AngII添加実験では、両系統の培養足細胞でnephrin mRNA量の発現低下が誘導され、OMラットでより有意な低下がみられた。また、AngIIにより誘導された培養足細胞のアクチン細胞骨格の再編もOMラットでより顕著であった。

【まとめ】OMラットの足細胞はAngIIに対する受容体の発現量が高く、糸球体局所におけるRASの活性化により足細胞の細胞骨格の再編が生じ、足細胞障害と糸球体傷害が誘導されている可能性が示唆された。



## P-005\* ラット腎糸球体Podocytesの雌雄差に関する三次元形態学的解析

### Morphometrical Study for Podocytes on Gender Difference in SD Rats Kidney Glomeruli

○本橋 昌也<sup>1)</sup>, 田中 勲<sup>1)</sup>, 西元 俊恵<sup>1)</sup>, 白井 勝<sup>1)</sup>, 鷹橋 浩幸<sup>2)</sup>, 武藤 朋子<sup>3)</sup>, 酒田 昭彦<sup>2)</sup>, 羽野 寛<sup>2)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室, <sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学 病理学研究室, <sup>3)</sup>薬物安全性試験センター

腎臓糸球体疾患患者数は女性と比較して男性で多いが、その病因は不明である(Robbins and Cotran Atlas of Pathology)。腎臓毒性病理の理解において、雌雄(性別)異同の観点から腎臓の基本構築を総括的に評価することは重要な課題である。腎臓ネフロンが複雑な三次元形態を示すことは周知のことであるが、腎臓の病理学的評価は二次元情報を基にするのが一般的である。我々は、腎臓毒性病理組織学的評価の基盤情報確立を目的としてラット腎臓の組織学的性別差について三次元形態学的定量解析を行ってきた。本検討には、腎臓の相対重量に有意差を示さない、9週齢の健全な雌雄のSD (Slc) ラットを用いた。各腎臓から常法に従い600枚以上の連続組織切片を作製した後、各標本からそれぞれ標的領域の二次元画像をCCD光学顕微鏡画像から抽出してXY-pictorial dataに変換した。次に、各データをRegister 2001 (Vey Tek, Inc., USA)を用いて位置情報を特定しZ-連続性の解析を行った。次いで、Vox Blast 3.1 (Vey Tek, Inc., USA)、ならびにOZ/ 3D Reconstruction System V.3.01 (Rise, Inc., USA)を用いてXYZ-pictorial dataを基に三次元再構築・定量解析を行った。腎臓糸球体の分布形態には、皮質表在部(外帯部)と髓質近接部(内帯部)で有意差が認められた。腎臓単位体積あたりの糸球体数は、雄に比較して雌で有意に高値を示した。これに対し、糸球体体積は雌に比較して雄で有意に高値を示した。さらに腎糸球体を構成する糸球体上皮細胞(Podocyte)数の出現率は、雌に比較して雄で有意に低値を示した。本検討は基本的な糸球体組織構築の雌雄差が腎糸球体病変発症の性別差と関係することを示唆するものであり、今後、実験的糸球体病変の進行時の腎糸球体構成細胞の分布様式の変化において、性別差の観点から解析を行うことから動物実験結果のヒトへの外挿評価を考察する。

## P-006\* 老齢Wistar Hannover ラットの腎臓の近位尿細管にみられた核内および細胞質内封入物

### Intranuclear and Cytoplasmic Inclusions in Proximal Tubular Epithelium of the Kidney in Aged Wistar Hannover Rats

○霜山 奈津美, 楠岡 修, 山口 裕子, 中澤 朋美, 安藤 利恵, 星谷 達, 田村 一利

(株)ボゾリサーチセンター 病理部

【緒言】110週齢のWistar Hannoverラットに観察された近位尿細管上皮細胞の核内および細胞質内封入物について報告する。

【材料・方法】症例はがん原性試験のための背景資料収集試験(2群: CR-LPF固形および粉末飼料群, 50匹/性/群, 試験期間: 104週間)に供されたWistar Hannover系(RccHan<sup>TM</sup>:WIST) SPFラット(日本医科学動物資材研究所より提供)の計画剖検された3例(固形飼料群の雌1例, 粉末飼料群の雄2例)である。全身の器官/組織についてはHE染色による一般形態学的な検査, さらに腎臓については特殊染色および電子顕微鏡検索を行った。

【結果】核内および細胞質内封入物は、近位尿細管曲部および直部の尿細管上皮細胞内にびまん性に出現し、その性状は好酸性均質であり、形態的には核小体から核と同等サイズの円形小体として、細胞内に観察された。また、細胞質内封入物は管腔側にも基底側にも観察され、細胞質内での出現部位に偏りはなかった。PAS染色では、核内および細胞質内封入物共に陰性であった。微細形態的には核内封入物と細胞質内封入物はいずれも限界膜を有さず、低電子密度の均質無構造体として観察された。腎臓では、封入物形成以外に尿細管上皮細胞の変性・壊死等の特記すべき異常所見はなく、また、これらの例に一般状態の異常や臨床検査値等に腎機能障害を示唆する変動はなかった。

【考察】近位尿細管上皮細胞にみられた封入物は、その形態学的特徴よりウイルス粒子や重金属によるものではなく、何らかの生体内物質の蓄積によるものと推察されたが、詳細については今後の検索が必要である。また、Wistar Hannoverラットにおける同様の変化は日本のみならず欧州でも報告されており、本症例は稀な症例であると考えられた。

**P-007****ZDF ラットにおける Cystatin C の有用性および腎臓での免疫組織化学的局在の検討**

Urinary Cystatin C as a Biomarker for Diabetic Nephropathy and Its Immunohistochemical Localization in Kidney in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats

○富樫 裕子, 浅岡 由次, 宮本 庸平

東レ株式会社 医薬研究所 安全性研究室

**【目的】**プロテアーゼ阻害剤の一種である Cystatin C は、新規の腎障害バイオマーカーの一つである。今回、Zucker diabetic fatty (ZDF) ラットにおける尿中および血漿中の cystatin C 濃度を測定し、他のバイオマーカー ( $\beta$  2-microglobulin, calbindin, clusterin, EGF, GST- $\alpha$ , GST- $\mu$ , KIM-1, NGAL, osteopontin, TIMP-1, VEGF) と比較し、糖尿病性腎障害のバイオマーカーとしての有用性について検討した。さらに、腎臓における cystatin C の免疫組織化学的局在について検討した。

**【結果及び考察】**尿中および血漿中バイオマーカーを測定した結果、糖尿病性腎症の初期段階において、尿中 cystatin C はコントロールと比較して高値を示し、腎症の進行に伴ってさらに増加した。一方、血漿中 cystatin C はほとんど変化しなかった。また、血漿 UN 値とクレアチニン値は、腎の組織傷害が進行してもほとんど変化しなかった。さらに、 $\beta$  2-microglobulin, calbindin, clusterin, GST- $\mu$ , KIM-1, osteopontin, TIMP-1 は糖尿病性腎症の初期～後期のいずれの段階でも高値を示した。次に、腎臓における cystatin C の免疫組織染色を行った結果、糖尿病性腎症の進行の程度に関わらず、cystatin C は近位尿細管に局在し、糖尿病性腎症が進行すると、腎尿細管の内腔に cystatin C の陽性像がみられた。以上より、尿中 cystatin C は、 $\beta$  2-microglobulin, calbindin, clusterin, GST- $\mu$ , KIM-1, osteopontin, TIMP-1 と同様に、早期に糖尿病性腎症を検出する有用なバイオマーカーであることが示された。また、cystatin C は近位尿細管に局在するが、糖尿病性腎症の進行に伴い尿細管内腔にも観察された。

**P-008\*****ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定**

Identification of Novel Biomarkers of Rat Renal Carcinogenesis

○岡部 恭子, 山野 荘太郎, 魏 民, 田尻 正喜, 謝 曉利, 神吉 将之, 北野 光昭, 鰐淵 英機

大阪市大・院・医・都市環境病理学

**【目的】**これまでにラット腎発がんに対する有用なバイオマーカーは未だ確立されていない。そこで、今回、ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定を試みた。**【方法】**今回の実験では、腎発がん物質である N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (以下 EHEN) 単独投与により誘発したラット腎腫瘍サンプルおよび正常周囲組織を用いた。各腎腫瘍においては、Liquid Tissue MS Protein Prep kit で処理したホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織サンプルで直径 1mm 以上のものを用いた。EHEN 単独投与群 FFPE からそれぞれ 4 及び 3 匹の腎腫瘍を、また正常周囲組織ではそれぞれ 5 匹からニードルダイセクション法を用いてサンプリングした。蛋白の網羅的発現解析には QSTAR Elite LC-MS/MS を用いた。**【結果】**ProteinPilot Software を用いた解析により、600 種類の蛋白が同定された。その中から有意に発現が変動した蛋白は EHEN 単独投与における腎腫瘍で 319 種類 (up: 135, down: 184) であった。この中で、腎腫瘍において有意に発現が上昇した蛋白の中で上位 10 種類の蛋白について検討した結果、カルシウムバインディングプロテインの一種である S100A11 が同定され、免疫染色にて腫瘍細胞の細胞質に強陽性を示した。さらに、偶発的に見られた腎発がん早期病変である異型尿細管においてもその陽性所見を認めた。現在、他のマーカー候補を検討すると共に、腎発がん早期病変においても発現を認める蛋白を検索中である。

**P-009\*****Histone deacetylase 阻害剤の前立腺癌に対する増殖抑制メカニズムの  
解明****Inhibitory Mechanisms of HDAC Inhibitor on Prostate Cancer Cell Proliferation**○佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 鈴木 周五<sup>1,2)</sup>, 内木 綾<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理, <sup>2)</sup>名古屋市立東部医療センター 病理診断科

**【目的】** Histone deacetylase (HDAC) 阻害剤は染色体を構成するヒストン蛋白をアセチル化して染色体構造を変化させ、その結果遺伝子発現を制御する。HDAC 阻害剤は多くの悪性腫瘍の細胞増殖を抑制することが報告されており、我々もこれまでに HDAC 阻害剤が前立腺癌の増殖を抑制することを示した。本研究では HDAC 阻害剤が前立腺癌の増殖を抑制するメカニズムの解明を目指した。

**【方法】** アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP に HDAC 阻害剤 Trichostatin A (TSA) を 100nM, 1 μM, 10 μM 処置後 24 時間で蛋白を回収し、Androgen receptor、Cyclin D1、Cyclin B、Cdc2、Cleaved caspase 3、Caspase 3 の発現を Western blot で確認した。また手術で摘出されたヒト前立腺癌組織 10 例を用いて、HDAC ファミリーの 1 つで癌細胞の増殖に関与しているとする報告が多い HDAC1 発現の免疫組織化学的解析を行った。

**【結果】** Western blot において、Trichostatin A を処置した LNCaP では対照と比較して Androgen receptor、Cyclin D1、cdc2 の蛋白発現が低下し、Cleaved caspase 3 の蛋白発現が上昇した。また HDAC1 の免疫染色において、10 例中 8 例の前立腺癌組織に HDAC1 陽性癌細胞が確認された。癌細胞の HDAC1 染色強度は症例により異なった。

**【考察・結語】** HDAC 阻害剤による前立腺癌の増殖抑制には、細胞周期関連蛋白とアンドロゲン受容体蛋白の発現低下、およびアポトーシス関連蛋白の上昇が関与している可能性が示唆された。また前立腺癌の HDAC1 発現が症例により異なることから、HDAC 阻害剤の増殖抑制作用は症例間で異なる可能性が示唆された。

**P-010\*****紫トウモロコシ色素による前立腺がん化学予防の検討****Chemopreventive Effects of Purple Corn Color on Prostate Cancer**

○龍 訥, 高橋 智, 白井 智之

名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理

Development of clinically manifested prostate cancer (PCa) usually requires an extremely long time. Consequently, PCa is an ideal target for chemoprevention. Purple corn and purple sweet potato have long histories as food products. Nowadays the purple color extracted from these products is widely used as a food colorant. Previous studies reported that purple corn color (PCC) has anti-cancer effects on colon and breast cancer. This study is an initial investigation on its effect on PCa.

Two PCa cell lines, LNCaP (androgen-dependent) and VCaP (androgen-independent), were treated with PCC in vitro. In both of the cell lines, PCC dose-dependently inhibited cell proliferation, and increased the proportion of cells in the G1 stage of the cell cycle, but did not induce apoptosis or necrosis. It was also found that the expression of PSA was dramatically decreased by PCC, while there was no change in AR expression. ChIP analysis showed that a high concentration of PCC inhibited AR binding to AREs (Androgen Response Elements) on target genes.

The TRAP (Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate) model was employed to study the anti-PCa effects of PCC in vivo. Six-week old TRAP rats were divided into 3 groups, and fed with control diet, 0.1% PCC in the diet and 1% PCC in the diet for 8 weeks. Rats consuming the 1% PCC diet showed a significant decrease of incidence of prostate adenocarcinoma. The mechanism of PCC-mediated inhibition of PCa in vivo is being analyzed and we will report progress in our presentation.

**P-011****ゲンタマイシン反復投与によるサル腎毒性バイオマーカー検討****Assessment of Biomarkers in Gentamicin-Induced Renal Lesions of Cynomolgus Monkeys**

○甲斐 清徳, 山口 崇, 荒川 真悟, 鈴木 洋子, 吉松 優, 寺西 宗広, 三分一所 厚司

第一三共 安全性研究所

【緒言】 Predictive Safety Testing Consortiumおよび当局が腎毒性の新たなバイオマーカーとして尿中の7つのマーカーが有用であることを発表したが、非げっ歯類での検討は少ない。今回、ゲンタマイシンを用いて腎毒性を誘発し、サルにおけるバイオマーカーを検討した。【方法】ゲンタマイシンの10、30および50 mg/kgをカニクイサル(雄あるいは雌各1例)に13日間反復皮下投与し、通常の血液生化学検査及び尿検査を実施するとともに、尿中バイオマーカーをサルへの交叉性が確認されている Human Kidney MAP v1.0 (Rules-Based Medicine Inc)を用いて検討した。また、抗ヒトNGAL抗体(R&D system)によるウエスタンブロット解析及び免疫組織染色も行った。【結果及び結論】30 mg/kg以上で近位尿細管上皮の変性及び好塩基性尿細管が認められ、血中UNおよびCREはDay 14で事前値と比較して約2~3倍増加した。30 mg/kgを投与した雄では近位尿細管壊死および尿円柱も認められた。尿検査では、尿細管壊死がみられた個体でDay 8にALP、LDH、NAG、GLU、PRO、IP、beta2MG、clusterin、KIM-1およびmicroalbuminが10倍以上増加し、Day 14でcalbindinおよびVEGFが10倍以上増加した。30 mg/kg以上において、beta2MG、clusterin、KIM-1、microalbuminおよびTIMP1がDay 14に16~965倍を示し、通常の尿検査値と比較して高い変化率を示した。また、ヒトNGAL抗体では尿細管壊死がみられた個体ではDay 8以降で尿中シグナルが増強した。免疫染色では主に変性した近位尿細管上皮に強い陽性反応が認められ、再生尿管上皮では染色性の低下がみられた。以上、ゲンタマイシン誘発サル腎毒性モデルにおいて、Human Kidney MAP v1.0のbeta2MG、clusterin、KIM-1およびmicroalbuminが尿中の鋭敏なバイオマーカー候補になること、ヒトNGAL抗体ではウエスタンブロットで尿中シグナルが早期に増加することが確認された。

**P-012\*****コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) における進行性糸球体腎症の免疫組織学的検討～初期病変を中心に～****Immunohistochemical Examination of Progressive Glomerulonephropathy in Common Marmosets (*Callithrix jacchus*)**○山田 直明<sup>1)</sup>, 佐藤 菜名子<sup>2)</sup>, 上家 潤一<sup>3)</sup>, 佐藤 順子<sup>1)</sup>, 爰島 洋子<sup>1)</sup>, 伊藤 豊志雄<sup>2)</sup>, 代田 欣二<sup>3)</sup>, 土谷 稔<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部, <sup>2)</sup>(財)実験動物中央研究所 マーモセット研究部, <sup>3)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室

コモンマーモセットは、通常飼育下において進行性の糸球体腎症を発症することが知られている。今回我々は0~10歳のコモンマーモセット11例(雄7例, 雌4例)の腎臓について、HE, PAS, PAM, マッソントリクローム染色標本および透過型電子顕微鏡を用いて糸球体病変の詳細を観察した。また、新鮮凍結切片を用いた蛍光抗体法によりIgM, IgA, IgG免疫染色を実施し本病変に対する免疫グロブリンの関与の有無を検索した。【結果】顕微鏡観察により全11例を、所見無し(2例; 1, 2歳), 軽微な腎症(3例; 0, 3, 8歳), 軽度の腎症(3例; 2, 4, 7歳), 中等度の腎症(3例; 6, 7, 10歳)に分類した。腎病変が認められなかった例において、電顕観察では限局的な毛細血管基底膜(GBM)内透明層の乖離、足細胞の足突起の平坦化、微絨毛形成が認められた。内透明層の乖離は主にパラメサンギウム領域に隣接するGBMに見られたが、末梢側のGBMにも散在性に観察された。免疫染色では、IgMの沈着がGBMやメサンギウム領域に細顆粒状あるいは線状に認められた。IgAの沈着は同部位に僅かに認められたが、IgGの沈着は認められなかった。軽微~軽度の腎症の例では、糸球体門部でのメサンギウム細胞および基質の増生が認められた。電顕ではGBMの凹凸や足細胞の足突起の平坦化が広汎に認められた。免疫染色では、IgMやIgAの沈着がより顕著になり、さらにはメサンギウムの増生が始まった糸球体門部への細顆粒状の沈着が認められた。IgGの沈着が軽度に認められた。中等度の腎症の例では、メサンギウム基質の増加がglobalに認められた。電顕的には、高電子密度沈着物がGBM内に観察された。免疫染色では、IgM, IgAの沈着が、糸球体門部, 末梢メサンギウム領域, GBMに細顆粒状, 粗顆粒状および線状に広く認められた。IgGの線状沈着も認められたが、IgMやIgAよりも軽度であった。【総括】今回の検索により、本腎症の初期病変は、GBMやパラメサンギウム領域の異常から始まり、その病変の形成にはIgMが関与していることが示唆された。

**P-013\*****コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) を用いた部分腎臓摘出モデルの検討****A Study of Partial Nephrectomized Model Using Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) Monkeys**

○名生 賢介, 山口 格, 小野田 訓子, 鈴木 唯, 真田 裕子, 高田 千絵, 今泉 美波, 木本 直哉, 高場 克己

協和発酵キリン (株) 安全性研究所

【目的および方法】非げっ歯類を用いた慢性腎不全モデルを作製することを目的とし、42～65週齢の雌性コモンマーモセットに約5/6部分腎臓摘出術を施し、13週間飼育した。同時に既存のモデルに汎用されているラット(雌性、9週齢)の部分腎臓摘出術を施し、同様に13週間飼育して、病態の類似点及び相違点を確認した。部分腎臓摘出術はいずれの動物においても2段階法を用いた。【結果】腎摘マーモセットでは、術後に体重の低下が認められ、その後わずかに減少していく傾向が認められた。尿検査では、術後直ちに尿量、クレアチニン、NAG、タンパク質及びCys-C排泄量の増加が認められ、血清中のBUN、クレアチニン及びCys-Cも高値を示したが、術後5週以降徐々に回復性を示し、ラットで認められた尿タンパク排泄量の顕著な増加は認められなかった。腎臓障害パラメータが高値を示した動物では、カルシウム及び脂質系パラメータ(T-Chol、PL及びTG)は低値又は低値傾向を示しており、脂質系のパラメータの高値とは逆の変化を示していた。血液学的検査では、術後13週で赤血球系パラメータが低値を示し、骨髄における脂肪髄の増加も観察され、腎臓害に関連した貧血の可能性が示された。マーモセットの残腎においては、尿細管の変性・壊死、萎縮及び再生像並びに間質の細胞浸潤及び線維化が認められた。糸球体ではボウマンのうの大型化は認められたが、ラットに比べると糸球体の障害の程度は弱かった。また、上皮小体の主細胞の過形成とともに、皮質骨における高骨代謝回転性の病変が観察されたが、ラットでは骨の変化は明らかではなかった。【考察】雌性コモンマーモセットを用いた5/6腎臓摘出動物では、ラットモデルと異なる腎臓病変を示し、その他の腎不全症状の発現にも差が認められた。従って、マーモセットを用いた5/6腎摘慢性腎不全モデルは、ラットモデルと異なる腎不全病態発現メカニズムを評価するために有用なモデルとなる可能性が示された。

**P-014\*****F344 *gpt delta* ラットを用いたサフロール肝発がん過程に対するペンタクロロフェノールとN-アセチルシステインの影響****Effects of Pentachlorophenol and N-Acetylcysteine on Safrole-Induced Hepatocarcinogenesis in F344 *gpt delta* Rats**○金 美蘭<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部, <sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

【目的】昨年我々は本学会で、safrole (SF)の肝発がん過程に遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を報告した。そこで今回、その発がん機序の詳細を明らかにする目的で、*gpt delta*ラットにSFとsulfotransferase阻害剤のpentachlorophenol (PCP)あるいは抗酸化剤のN-acetylcysteine (NAC)を併用投与して、種々の発がんパラメーターへの影響を検討した。【方法】6週齢雄の*gpt delta*ラット60匹を6群(1群:対照群、2群:0.5% SF群、3群:1% NAC単独群、4群:0.02% PCP単独群、5群:0.5% SF + 1% NAC群、6群:0.5% SF + 0.02% PCP群)に分け、SFならびにPCPは飼料に混じて、NACは飲水に混じて4または8週間併用投与した。【結果】SF投与群の相対肝重量は4週、8週とともに対照群に比べ有意に増加した。肝DNA中の8-OHdGレベルは、SF投与において対照群に比べ有意な上昇が見られ、PCP併用投与によりさらに有意な上昇が見られたが、NACの投与による影響は見られなかった。同様に、GST-P定量解析の結果、SF投与によるGST-P陽性細胞巢の数、面積の有意な増加は、PCPの8週間の併用投与により何れも有意に減少した。また、4週間のSF投与による肝*gpt*遺伝子突然変異頻度の上昇はPCPの併用により減少傾向を示した。【考察】発がん用量のSFと共にPCPまたはNACを4または8週間ラットに併用投与したところ、PCP併用投与群でSF単独群に比べて8-OHdGレベルの有意な上昇が認められた。PCP投与により代謝経路の一つである硫酸抱合が減少し、酸化ストレス発生経路として知られるグルタチオン抱合が進んだ可能性が考えられた。一方、SFは硫酸抱合代謝過程でDNA親和性物質を生じることから、PCPの併用投与群で、レポーター遺伝子*gpt*の変異頻度が減少傾向を示し、またGST-P陽性細胞巢も有意に減少した事実は、サフロールの肝発がん機序には特異的DNA付加体が主に関与している可能性を示していると考えられた。今後、投与8週後の*in vivo*変異原性試験結果を加えて報告する予定である。

P-015\*

マウス肝臓における MeIQx 誘発 *in vivo* 変異原性に対するフルメキンの増強効果Enhancing Effects of Flumequine on *In Vivo* Mutagenicity of MeIQx in the Mouse Liver○黒田 顕<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 松下 幸平<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

【目的】食品中には非意図的に種々の発がん物質が生成あるいは混入する可能性があり、それぞれ単体での毒性影響の報告はあるものの、それらの複合影響についての報告は少ない。食品の加熱処理によって生じるヘテロサイクリックアミンの一つである MeIQx は遺伝毒性発がん物質であり、一方、動物用医薬品として食品中への残留が懸念されているフルメキン (FL) は肝障害を誘発する発がんプロモーター物質であることから、本研究では、MeIQx が誘発する *in vivo* 変異原性に対する FL の複合影響を検討した。また、肝障害を引き起こさない発がんプロモーター物質のフェノバルビタール (PB) の影響についても同様に検討した。【方法】6週齢の雄 B6C3F<sub>1</sub> 系 *gpt delta* マウス各群 5 匹に基礎飼料、0.03%MeIQx, 0.4%FL, 0.05%PB, 0.03%MeIQx + 0.4%FL, 0.03%MeIQx+0.05%PB を 13 週間混餌投与した。投与終了後、肝臓の病理組織学的検査、BrdU 免疫染色、レポーター遺伝子の変異頻度 (MF) 解析 (*gpt* 及び *Spi* assay), cDNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を実施した。【結果】MeIQx+FL 併用群で体重増加抑制、全ての FL ならびに PB 投与群で肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、FL 投与群では肝細胞空胞化及び炎症性細胞浸潤が認められた。MeIQx 投与により上昇した *gpt* MF は FL 併用投与により 10 倍以上増加し、MeIQx 単独投与群に比して有意な高値となった。一方、PB 併用投与の影響は認められなかった。スペクトラム解析では、MeIQx 投与により高頻度で観察された GC:TA tranversion 変異頻度は、FL 併用投与により約 10 倍上昇した。cDNA マイクロアレイでは、MeIQx 単独群と比較して FL 併用により 3 倍以上変動した遺伝子が 433 個検出された【考察】マウス肝臓における MeIQx 誘発 *in vivo* 変異原性に対して FL は増強効果を示した。一方、PB による影響は認められなかったことから、この増強効果には肝障害に伴う種々の因子が関与する可能性が考えられた。今後、BrdU 解析、*Spi* assay、変動遺伝子の機能解析結果を加えて報告する。

P-016\*

コウジ酸の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討Examination of *In Vivo* Mutagenicity and Carcinogenicity in the Rat with Kojic Acid

○田尻 正喜, 魏 民, 岡部 恭子, 山野 荘太郎, 福永 賢輝, 林 修次, 鰐淵 英機

大阪市大・院・医・都市環境病理学

【目的】コウジ酸は、味噌、しょう油等の製造に用いられる麹菌を培養して得られる抗菌作用を持った物質である。コウジ酸は、チロシナーゼを阻害する作用により、カニやエビなど甲殻類の黒変防止、抗菌作用等の用途で、甲殻類、生麺、鮫子の皮、加工用原料野菜等に添加物として使われていた実績がある。コウジ酸はラット肝臓において発がん性を有することが報告されており、また遺伝毒性の有無については *in vivo*、*in vitro* 共に結果が錯綜している。そこで、本研究はコウジ酸の遺伝毒性および発がん性を評価することを目的として、DMBDD 多臓器発がん性試験および *gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 変異原性試験を行った。またその際、既知の変異原物質として知られているヘテロサイクリックアミンの IQ をポジティブコントロールとして用いた。【方法】動物は 6 週齢の雄性 F344 ラット (Group1-3)、および 6 週齢の雄性 *gpt delta* F344 ラット (Group4-6) を用いて、Group1-3 は実験開始から 4 週間 5 種類の発がん物質 (DEN: diethylnitrosamine, MNU: N-methyl-N-nitrosourea, DMH: 1,2-dimethylhydrazine, BBN: N-butyl-N-(4-hydroxypropyl)nitrosamine および DHPN: dihydroxybutyl-di-N-propylnitrosamine) を投与する DMBDD 処置を行い、Group4-6 は標準飼料を与えた。実験開始 5 週目より 13 週間、0%、2.0% コウジ酸および 0.01% IQ をそれぞれ混餌投与し、18 週目で屠殺した。【結果と考察】肝臓の前がん病変マーカーである GST-P 陽性細胞巢の数および面積が、DMBDD 投与群においてコウジ酸・IQ 両投与群ともに対照群と比較して有意に増加した。*In vivo* 変異原性を評価する *gpt* assay および *Spi* assay では、IQ 投与群には有意な変異頻度の上昇がみられたが、コウジ酸投与群では有意な変化はみられなかった。以上の結果より、コウジ酸は肝臓に対してプロモーション作用を有するが、遺伝毒性は有さないことが示唆された。

**P-017\*****5-(Hydroxymethyl)-2-furfuralの Maus肝発がん機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与****Possible Involvement of Genotoxic Mechanisms in 5-(Hydroxymethyl)-2-furfural-Induced Hepatocarcinogenesis in Mice**○松下 幸平<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1)</sup>, 黒田 顕<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 動物管理室

【目的】 5-(Hydroxymethyl)-2-furfural (HMF) は食品中のメイラード反応の過程で生成され、ハチミツやフルーツジュースなど様々な食品や飲料中に含まれているが、長期動物実験により雌マウスの肝臓に発がん性を有することが知られている。HMFは従来の *in vitro* 変異原性試験において陰性を示すが、sulfotransferase による代謝活性化により生じる 5-sulfoxymethylfurfural (SMF) は陽性を示すことが報告されており、HMF 肝発がん機序に SMF の有する遺伝毒性の関与が疑われる。そこで今回、HMF の肝発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性を探る目的で *gpt delta* マウスに発がん用量の HMF を投与して、標的臓器肝臓中の *in vivo* 変異原性を検索した。【方法】 7週齢の雌性 B6C3F<sub>1</sub> *gpt delta* マウスに HMF (188 および 375 mg/kg b.w.) を週5回、4週間強制経口投与した。対照群には蒸留水を投与した。投与終了後に動物を屠殺して肝臓を採取し、病理組織学的検索、PCNA 陽性細胞の定量的解析を行った。また *gpt* および *Spi* 変異頻度解析を WHO のガイドラインに準拠して実施し、陽性対照試料には Tamoxifen を処置したラットの肝臓を用いた。【結果】 投与期間中の一般状態および体重に投与による影響はみられなかった。また、肝重量は対照群と投与群との間に変化はなく、肉眼的にも著変は認められなかった。*gpt* および *Spi* 変異頻度解析の結果、陽性対照試料ではいずれも変異頻度の上昇を認めたが、HMF 投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。【考察】 発がん用量の HMF を雌の *gpt delta* マウスに4週間投与したところ、肝臓の *gpt* および *Spi* 変異頻度の上昇は認められなかった。本実験結果に加え、HMF は雌マウスの肝細胞腺腫発生率を有意に上昇させるものの、雄マウスならびに雌雄のラットに発がん性を示さないことから、HMF は肝プロモーター物質である可能性が考えられた。今後、肝臓の病理組織学的解析ならびに PCNA 陽性細胞の定量的解析を行い、その結果を併せて報告する予定である。

**P-018\*****マウス肝がんにおける IQ 促進作用のメカニズムの検討****IQ Promotes Mouse Hepatocarcinogenesis by Activating Transforming Growth Factor- $\beta$  and Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathways**

○Xiao-Li XIE, 魏 民, 梯 アンナ, 田尻 正喜, 岡部 恭子, 多胡 善幸, 鰐淵 英機

大阪市立大学 医学研究科 都市環境病理学

The purposes of the present study were to investigate modifying effects of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ), a genotoxic carcinogen produced during cooking of protein-rich foods, and elucidate underlying mechanisms in a two-stage hepatocarcinogenesis mice model. Six-week-old B6C3F<sub>1</sub> mice were subjected to two-thirds partial hepatectomy at the beginning of the study, followed by an intraperitoneal injection of diethylnitrosamine (DEN) on day 1. Starting one week later, they were fed diets containing IQ at doses of 30, 100 or 300 parts per million (ppm), for 39 weeks. A dose-dependent trend for increase in eosinophilic altered foci as well as eosinophilic hepatocellular adenomas was observed, along with significant elevation in the incidence of hepatocellular carcinomas in the 100 and 300 ppm IQ groups as compared with initiation control group. Furthermore, IQ elevated protein expression levels of Wnt1, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), TGF- $\beta$  receptor 1 and 2 (T $\beta$ R1 and T $\beta$ R2), and phosphorylated c-Jun (p-c-Jun), while suppressing those of E-cadherin and p21<sup>WAF1/Cip1</sup>. Moreover, translocation of  $\beta$ -catenin to the nuclei as well as up-regulated nuclear expression of c-Myc and cyclin D1, which are downstream targets of  $\beta$ -catenin and p-c-Jun, were detected at 100 and 300 ppm. These findings suggest that IQ exerts dose-dependent promoting effects on mice hepatocarcinogenesis by activating TGF- $\beta$  and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways and inhibiting cell adhesion.

**P-019\*****非遺伝毒性肝発がん物質のラット肝臓における遺伝子発現解析****Analysis of Gene Expression in Rat Liver Treated Nongenotoxic Carcinogens for 28 Days**○神吉 将之<sup>1,2)</sup>, 魏 民<sup>2)</sup>, 梯 アンナ<sup>2)</sup>, 山野 荘太郎<sup>2)</sup>, 鰐淵 英機<sup>2)</sup><sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>大阪市立大学 医学研究科 都市環境病理学

通常のラットを用いた反復投与試験の場合、多くの非遺伝毒性肝発がん物質は肝臓に前がん病変または発がん病変が発現するまでに、6カ月または1年以上という長期間の投与期間を必要とする。中期発がんモデルなどより短期に検証できる代替法はあるが、技術的な操作などで実施できる機関は限られる。通常反復投与試験でより早期に非遺伝毒性肝発がんのポテンシャルを検出できる方法を確立できれば、時間と費用を大幅に抑制する事が可能となり、より多くの化学物質や医薬品について発がんポテンシャルの有無を調査する事が可能となる。昨年、一般公開されたOpen TG-GATES (Toxicogenomics Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system, <http://toxico.nibio.go.jp>)には、131化合物について、ラットに28日間投与した時の肝臓におけるGeneChipデータが格納されており、利用許諾条件の元でデータを取得し、利用する事ができる。131化合物の中にはチオアセトアミドやメタピリレンなどの非遺伝毒性肝発がん物質も含まれている。今回我々は、Open TG-GATESに含まれている非遺伝毒性肝発がん物質のうち、チオアセトアミドを含む複数の非遺伝毒性発がん物質について、28日間反復投与のラット肝臓におけるGeneChipデータ解析を行った。遺伝子発現解析では、既に非遺伝毒性肝発がんメカニズムとの関与が報告されている酸化ストレスや細胞傷害などに着目し、これらメカニズムに含まれ、投与量かつ投与期間依存的な発現変化を示す遺伝子を探索した。遺伝子発現解析の結果、各化合物において、既報告の発がんメカニズムに含まれ、低用量または中用量から投与量かつ投与期間依存的に発現変化を示す複数の遺伝子が確認された。本発表では各化合物において確認された遺伝子発現変化から、発がんポテンシャルの有無を推測できるかについて報告する。

**P-020****2-エトキシ-2-メチルプロパンのラット肝臓及び腎臓発がんプロモーション作用の閾値****Threshold Levels for Tumor Promoting Effects of Ethyl *tertiary*-butyl Ether (ETBE) on Hepatic and Renal Carcinogenesis in Rats**○今井 則夫<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 土井 悠子<sup>1)</sup>, 玉野 静光<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>2)</sup>, 福島 昭治<sup>2)</sup><sup>1)</sup>(株) DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>中災防・日本バイオアッセイ研究センター

【目的】地球温暖化対策として2-エトキシ-2-メチルプロパン(エチルターシャリーブチルエーテル、ETBE)の本格的なガソリンへの添加にあたり、ETBEの安全性評価の一環として実施した中期多臓器発がん性試験において、肝臓及び腎臓に発がんプロモーション作用が認められた。今回、中期腎臓及び肝臓発がん性試験を実施し、発がんプロモーション作用についての閾値を検討した。【方法】6週齢のWistar系雄ラットにEHENを500 ppmの濃度で2週間飲料水投与した1週間後より、ETBEを0(対照群)、100、300、500または1000 mg/kg/dayの用量で19週間強制経口投与した。実験22週間経過後に全生存動物を屠殺剖検し、肝臓及び腎臓を病理組織学的に検索した。【結果】肝臓では、肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫または癌の発生頻度は1000 mg/kg/day群で有意な高値を示し、肝細胞癌及び肝細胞腺腫または癌の平均発生個数が、1000 mg/kg/day群で有意な高値を示した。腎臓では、尿細管腫瘍の発生頻度及び平均発生個数では有意差を認めなかったが、前腫瘍性病変である尿細管異型過形成の平均発生個数では1000 mg/kg/day群で有意な高値を認めた。また、ETBE投与群において硝子滴(a2u-globulin)の増加がみられた。【考察】肝臓及び腎臓の発がんプロモーション作用は1000 mg/kg/dayの用量でのみ認められた。従って、ETBEが非遺伝毒性物質であることを考慮すると、肝臓及び腎臓の発がんプロモーション作用のNOAELは500 mg/kg/dayと判断した。なお、腎臓の発がんプロモーション作用は雄ラットに特有のa2u-globulinの関与が考えられることよりヒトに外挿出来ないと判断した。本研究は、一般財団法人 石油エネルギー技術センターが石油連盟から委託された「ETBEの発がん性に係る調査」事業の一環として実施されたものである。



**P-021\*** **$\beta$ -naphthoflavone と piperonyl butoxide 併用投与によるラット肝発がんプロモーション作用の修飾に関する研究****Modification of Liver Tumor Promotion Effects with Co-Administration of Beta-Naphthoflavone and Piperonyl Butoxide in Rats**○林 仁美<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 林 正弘<sup>3)</sup>, 金田一 克<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>(株)ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

【目的】CYP1Aや2Bを誘導する化学物質では、ラットに肝発がんプロモーション作用を示すことが報告されている。本研究では、肝発がんプロモーション作用が明らかになっているCYP1A inducerの $\beta$ -naphthoflavone (BNF)及びCYP1A/2B inducerのpiperonyl butoxide (PBO)を用い、これらの併用投与によるラット肝発がんプロモーションにおける修飾作用を検討した。【方法】6週齢雄性F344ラットにdiethylnitrosamineでイネシエーション処置を施し、2週間後から0.125%ないし0.25%のBNFあるいは0.125%ないし0.25%のPBOを混餌投与、もしくは0.125% BNFと0.125% PBOの併用混餌投与を行った。プロモーター投与開始1週間後に2/3部分肝切除を行い、実験開始8週間後に剖検した。【結果】BNF、PBOないし併用投与群で肝重量の有意な増加が認められ、glutathione S-transferase placental form (GST-P)の陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加したが、併用投与群においては、それぞれの単剤高用量群と比較して、GST-P陽性巢の増強は認められなかった。Real-time RT-PCR解析では、それぞれの単剤投与群で*Cyp1a1*及び*NRF2*に制御される*Gpx2*、*Yc2*、*Akr7a3*の発現増加が認められ、PBO投与群では*Cyp2b1/2*の発現上昇も認められた。しかし併用投与群では、単剤低用量投与群に比べて*Cyp1a1*と*Cyp2b1/2*が減少した。【考察】CYP1A inducer及びCYP1A/2B inducerを併用投与することにより、そのプロモーション作用の増強は認められず、*CYP1a*や*2b*が抑制されることが明らかになった。

**P-022\*****異なるフタル酸エステルのラットへの90日間併用混餌投与による肝臓及び雄性生殖器へのインパクト****Toxicopathological Impact of Co-Exposure to Different Phthalate Esters on the Liver and Male Genital System by 90 Days Repeated Administration in Rats**○鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 小野 敦<sup>3)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大学連合大学院, <sup>3)</sup>国立衛研 総合評価室

【背景】多くのフタル酸エステルはPPAR  $\alpha$  アゴニストとして知られるが、アルキル基の違いによって活性化するPPAR亜型とその親和性や毒性標的は異なるといわれている。また、我々の先の研究で、フタル酸ジヘプチル(DHP)はラットへの90日間混餌投与により、高用量域でのみPPAR  $\alpha$  非依存的にGST-P陽性肝前がん病変を形成すること、30%程度の強い体重低値を示す用量(20,000 ppm)でも精巣毒性を誘発しないことが明らかになった。本研究では作用メカニズムや作用強度の異なるフタル酸エステルの併用投与による肝臓と雄性生殖器に与える影響のインパクトを検討するために、6週齢のF344ラットにフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP; 12,000 ppm)、フタル酸ジブチル(DBP; 12,000 ppm)、DHP (10,000 ppm)を単独あるいはDEHPとDBP、DEHPとDHPの組み合わせで90日間混餌投与を行った。【結果】肝臓における組織学的変化として、単独群ではDEHPのみでペルオキシゾーム増生を反映した好酸性肝細胞肥大を認め、DBPとの併用により増強された。一方、DHP単独群でのみ認められた肝細胞の腫大・空胞変性はDEHPとの併用により消失した。PPAR  $\alpha$  アゴニスト誘発肝前がん病変の指標として報告のある $\alpha$ 2マクログロブリンの免疫染色では、DEHPとDBP及びそれらの併用群ではびまん性に弱陽性細胞を認め、DHP単独群においてのみGST-P同様に陽性巢を形成したが、これらの陽性巢はいずれもDEHPとの併用で消失した。生殖器系は、各単独群では有意な変化を認めなかったが、両併用投与群で精巣の絶対重量の低下、精巣の精細胞の脱落を主としたびまん性の精細管萎縮を認めた。【考察】肝臓では、DEHPによるPPAR  $\alpha$  活性に対するDBPの増強作用と、DHPのPPAR  $\alpha$  非依存的な作用に対するDEHPによる拮抗メカニズムの存在が推察された。精細管萎縮に関しては組み合わせによって相加的、あるいは一方の作用を増強することが推定された。

**P-023\*****トリアゾール系抗真菌剤による肝肥大に果たす CAR の役割****The Role of Constitutive Androstane Receptor in Liver Hypertrophy by Triazole Fungicides**○田村 圭<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 入江 かをる<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>岩手医科大 薬学部, <sup>3)</sup>国立衛研 安全性生物試験研究センター

【背景】 Constitutive Androstane Receptor (CAR) は、マウスにおいて Cytochrome P450 (CYP) 2B 誘導、肝肥大及び肝腫瘍発生への関与が注目されている核内受容体である。本研究では、肝肥大および肝腫瘍発生の誘発が多く報告されているトリアゾール系抗真菌剤による肝肥大と CAR の関与について調べた。【方法】 7 週齢の雄性 C3H 由来 *Car*<sup>-/-</sup>(KO) マウスに Cyproconazole (Cyp)、Tebconazole (Teb)、Fluconazole (Flu) を 4 週間混餌投与し、肝重量、肝臓の病理組織学的変化および肝臓の CYP 発現 (*2b10*, *3a11* mRNA、CYP2B 免疫染色) について検索した。*Car*<sup>+/+</sup>(Wild) マウスとして C3H マウス (C3H/HeNCrCrlj) を用いて同様の投与、検索を行った。【結果】 Cyp 群：肝重量は Wild で顕著に増加したが、KO では増加しなかった。病理組織学的に小葉中心性/び漫性の肝細胞肥大が Wild では顕著にみられたが、KO ではみられなかった。Real-time PCR の結果、*Cyp2b10* 発現は Wild で顕著に増加したが、KO では軽度増加した。*Cyp3a11* 発現は Wild 及び KO で顕著に増加した。CYP2B 免疫染色の結果、CYP2B 発現が Wild で小葉中心性/び漫性に強陽性であったが、KO では小葉中心部のみ軽度の陽性であった。Teb 群：肝重量は Wild 及び KO で顕著に増加した。び漫性の肝細胞肥大が Wild 及び KO で顕著にみられた。*Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* 発現は Wild 及び KO で顕著に増加した。CYP2B 発現が Wild 及び KO でび漫性に強陽性であった。Flu 群：肝重量は Wild で中等度に、KO で軽度増加した。小葉中心性の肝細胞肥大が Wild で顕著に、KO で軽度みられた。*Cyp2b10* 発現は Wild で顕著に増加したが、KO では増加しなかった。*Cyp3a11* 発現は Wild 及び KO で顕著に増加した。CYP2B 発現が Wild で小葉中心性に強陽性であったが、KO では軽微の陽性であった。【結論】 Cyp による肝肥大には主として CAR が関与するが、Teb による肝肥大にはほとんど CAR は関与していないこと、Flu による肝肥大には CAR が関与するが、PXR 等の他のメカニズムの関与があることが示唆された。

**P-024\*****CYP2B 誘導剤によりマウス肝臓に誘発した変異肝細胞巣・腺腫における細胞増殖関連蛋白の発現と constitutive androstane receptor (CAR) の関与について****Expression of Cell Proliferation-Related Proteins and Involvement of CAR in Altered Liver Foci/Adenomas Induced by CYP2B Inducers**○井上 薫<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 田村 圭<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 小澤 正吾<sup>3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>国立衛研 安全性生物試験研究センター, <sup>3)</sup>岩手医科大 薬学部

CAR を介した CYP2B 誘導剤誘発肝がんに関与する細胞増殖関連因子の検索を目的に、diethylnitrosamine (DEN) を前投与した 6 週齢の雄性 C3H 系 Wild マウスまたは CAR ノックアウト (KO) マウスに、500 ppm phenobarbital (PB)、50,000 ppm piperonyl butoxide (PBO)、500 ppm decabromodiphenyl ether (DBDE) を 13 週間あるいは 27 週間反復混餌投与し、発生した好酸性または好塩基性変異肝細胞巣 (foci) / 腺腫および非病変部における Cyclin B1, Forkhead box protein M1 (FoxM1), Growth Arrest and DNA Damage (Gadd) 45  $\gamma$  蛋白の発現を免疫組織化学的に検索した。いずれも CAR KO マウスでは Wild に比し foci/腺腫の発生が少なかった。Cyclin B1 は、13 週より発生する小型 foci や 27 週目に発生する大型 foci / 腺腫で陽性を示し、いずれの投与で発生した foci/腺腫についても、好酸性より好塩基性で明らかに強い染色性を示した。また、CAR KO マウスの foci/腺腫での染色性は Wild より弱く、さらに非病変部の染色性は wild, CAR KO マウス共に軽微であった。FoxM1 は、13 週時点では foci のタイプや genotype に関わらず非病変部と同等で染色性は軽微であったが、27 週目に見られた foci / 腺腫では陽性を示し、その染色性は好酸性病変より好塩基性病変で強く、また、CAR KO マウスでは、wild マウスより弱かった。GADD45  $\gamma$  は、13 週目の foci では好酸性、好塩基性病変とも弱陽性で、27 週目の foci / 腺腫では Wild 及び CAR KO マウスの好酸性、好塩基性病変ともに強陽性であり、投与物質による差もなかった。両 genotype の CYP2B 誘導剤非投与対照群で 27 週目に発生した好塩基性病変では、いずれの蛋白も非病変部と同程度に染色性は軽微だった。以上の結果から、Cyclin B1 と FoxM1 は CYP2B 誘導剤で誘発したマウス肝増殖性病変、特に好塩基性病変の発生や進展に関与し、その経路の一部に CAR が促進的に関わること、GADD45  $\gamma$  は病変の染色性タイプや CAR 遺伝子の有無に関わらず、CYP2B 誘導剤誘発肝増殖性病変の進展に寄与することが示唆された。

**P-025****フェノバルビタール投与によるラット肝臓におけるALTおよびASTの遺伝子発現抑制****Transcriptional Down-Regulation of ALT Gene and AST Gene in the Liver Induced by Phenobarbital Sodium**

○大塚 亮一<sup>1)</sup>, 鈴木 穂高<sup>2)</sup>, 武田 真記夫<sup>1)</sup>, 山口 悟<sup>1)</sup>, 小嶋 五百合<sup>1)</sup>, 富田 真理子<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 高橋 尚史<sup>1)</sup>, 桑原 真紀<sup>1)</sup>, 吉田 敏則<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> (財) 残留農薬研究所 毒性部, <sup>2)</sup> 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部

フェノバルビタール(PB)やDDT等の肝薬物代謝酵素誘導剤の反復投与による肝発癌過程において、血漿中の肝逸脱酵素活性が減少することが知られている。臨床検査における血漿中肝逸脱酵素活性は肝傷害のマーカーとして用いられているが、その減少に関する毒性学的意義は不明である。本研究において、まずPBを4週間にわたりF344ラットに強制経口投与したところ、対照群に対して血漿中のALTおよびAST活性は有意に減少したものの、肝臓の過酸化脂質は有意に増加した。RT-PCRの結果、ALTおよびASTの遺伝子発現がPB投与群で有意に抑制されていたことから、転写因子を標的としたChIP解析を実施した。肝臓におけるALTおよびASTが解糖系および糖新生に関与していることから、領域中のエンハンサー配列としてHREおよびCREを選択した。その結果、ALTおよびASTのそれぞれの領域において、Hif1α蛋白およびC/EBPβ蛋白の結合が有意に減少していた。Hif1αの機能を確認するために、初代培養肝細胞においてsiRNAによりHif1αの遺伝子発現を抑制したところ、ALTおよびASTの遺伝子発現が有意に抑制された。C/EBPβはHif1αの制御を受けることから、ALTおよびASTの遺伝子発現抑制の原因として、Hif1αの遺伝子発現抑制が示された。今回の実験でHif1αがALTおよびAST等の解糖系を含む糖代謝を制御していることが示されたが、Hif1αの遺伝子発現抑制メカニズムはまだ明らかではない。糖新生を制御するFoxo1ストリームがCarにより抑制されることが報告されており、解糖系を制御するHif1αはMtorを介しFoxo1により抑制されることも知られていることから、現在肝臓におけるFoxo1の作用機序について検索中である。

**P-026****高脂肪食(70kcal%) 給餌NASHモデルラットの病態形成における系統間比較****Interstrain Comparison of Pathophysiological Condition in High-Fat (70kcal%) Diet Fed Rats**

○能登 貴久, 竹内 文乃, 山川 佳香, 村上 雄一, 白木 克尚, 大石 裕司, 松本 正博

アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の発生機序については不明な点が多く、発生機序解明および治療薬の開発のために、動物モデルを用いた基礎研究が活発に進められている。

NASH動物モデルとしては、これまで遺伝子改変動物を含めた多くのモデルが報告されているが、中でも食餌性NASHモデルは作製の簡便さと再現性の良さから汎用性の高いモデルと考えられている。これまでに我々は雄性Wistar系ラットを用いて、高脂肪食(HF)モデルが適切なモデルとなる可能性を報告してきた(第26回日本毒性病理学会)。しかし、HFモデルではNASH病態の進展の指標とされる肝臓の炎症巣および線維化が軽度で、個体間のばらつきも大きかった。

今回雄性Wistar系ラットに加え、Cri:CD(SD)系ラットおよびBrown Norway(BN)系ラットにHF食(70kcal%)を16週間給餌し、体重・摂餌量・血液化学パラメータならびに肝臓の病理組織学的所見を比較した。

その結果、Wistar系ラットでは対照群に比べて体重増加が認められたのに対し、SD系ラットでは対照群と差がなく、BN系ラットでは体重増加抑制が認められた。摂餌量はいずれの系統についても対照群に比べて低い値を示した。血液化学パラメーターでは、いずれの系統でも対照群に比べコレステロール値は高値を示したが、トリグリセライド値は低値であった。ALT、ASTはいずれの群も対照群に比べて高い値であったが、とりわけBN系ラットにおいて顕著であった。さらに肝臓の病理組織学的検査において、SD系ラットではWistar系ラットと同程度の炎症巣、線維化が見られるにとどまったが、BN系ラットではより高度の炎症巣、線維化が認められた。

以上の結果より、BN系ラットは他の2系統に比べて治療薬評価により適切なモデルとなりうると考えられた。しかしながら、高度の摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められる点で臨床と異なり、この点が本モデルの改良ポイントになると思われる。

**P-027\*****チオアセトアミド誘発ラット肝病変におけるM1とM2マクロファージの分極化****M1/M2 Macrophage Polarization in Thioacetamide (TAA)-Induced Acute Rat Liver Lesions**

○Kavindra WIJESUNDERA, Hossain Md. GOLBAR, 市川 智彩, 田中 美有, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至

大阪府立大学 獣医病理

Macrophages activated after tissue injury control either inflammation or remodelling. IFN- $\gamma$  induces “classically activated macrophages (M1)” for inflammation, whereas IL-4 induces “alternatively activated macrophages (M2)” for remodelling. M1 and M2 cells also participate into Th1 and Th2 responses, respectively. To clarify the M1/M2 polarization, M1- and M2-related factors were analyzed in hepatic lesions induced in F344 rats by a single injection of TAA (300 mg/kg BW), and liver samples were collected on 10 hours and 1 to 10 days after injection. In contrast to controls, on 10 hours, mRNA expressions of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and IL-1 for M1, and IL-4 for M2 were significantly increased, followed by significantly increased expressions of IL-10 and TGF- $\beta$  1, both for M2, on days 1 and 2. Remodelling (including reparative fibrosis by myofibroblasts) by M2 cells was delayed as a matter of course. Th1 and Th2 responses are regulated by antigen-presenting cells under respective IFN- $\gamma$  and IL-4. In injured perivascular areas of hepatic lobules, macrophages reacting to MHC class II (OX6) appeared on days 1 to 3 with a peak on day 2, and CD3-positive T cells increased transiently on day 2. Double immunolabelling revealed that on days 1 to 3, there were macrophages reacting both to OX6 and CD68 (ED1; phagocytosis), or to OX6 and CD163 (ED2; inflammatory factor production). In connection with M1- or M2-related factors, collectively, antigen-presenting cells may show various functional properties in hepatic lesions, accompanied with T cells. M1/M2 cell paradigm would be useful for hepatotoxicity analysis.

**P-028****マウス肝臓の自然発生病変におけるConnexin32およびConnexin26の局在****Localization of Connexin32 and Connexin26 in Spontaneous Liver Lesions in Mice**

○寺西 宗広, 五十嵐 功, 鈴木 洋子, 牧野 俊彦, 甲斐 清徳, 三分一 所 厚司

第一三共(株)安全性研究所

【目的】 Connexin32 (Cx32)およびConnexin26 (Cx26)は、肝臓をはじめ各種器官・組織に存在するGap Junction (GJ)の構成タンパクであり、隣接する細胞同士のコミュニケーションを介して細胞のホメオスタシスの維持、細胞の分化や増殖、癌化に関与していると考えられており、癌組織中ではその発現が低下していることが知られている。本試験では、マウス肝臓の自然発生病変である肝細胞変異巣および肝腫瘍について、免疫組織化学的染色を行い、正常部位におけるCx32およびCx26の発現の違いについて検索した。【材料と方法】 24箇月間経口投与によるマウスを用いたがん原性試験(C57BL6Jマウス、雌雄)の肝臓で観察された病変(clear cell foci, basophilic cell foci, eosinophilic cell foci, adenomaおよびcarcinoma)について抗Connexin32および抗Connexin26抗体を用いた免疫組織化学的染色を行い、病理画像解析装置(IPAP-WIN)を用いて画像解析を行った。【結果および考察】それぞれの病変におけるCx32、Cx26の染色性はほぼ同様で、病変によって特徴的な発現パターンを示した。Clear fociやeosinophilic fociの一部では発現の低下が認められた。また、eosinophilic fociや細胞質が好酸性を示すadenomaやcarcinomaでは肝細胞間のCxの発現は低下するが、ディッセ腔側の細胞膜上で強く発現していた。一方、basophilic fociや細胞質が好塩基性を示すadenomaやcarcinomaでは陽性スポットの数の増加およびスポット面積の大型化が認められた。以上、マウス肝臓の自然発生病変である肝細胞変異巣および肝腫瘍におけるCx32およびCx26の発現は、上記の3種類のパターンに分類することが出来ると考えられた。

**P-029\*****カニクイザル肝臓におけるマクロファージ検出抗体の探索と分布****Antibodies Useful for Macrophage Detection and Distribution in the Liver in Cynomolgus Monkeys**○藤島 純子<sup>1)</sup>, 廣渡 知香<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>2)</sup>, 古川 知宏<sup>1)</sup>, 平川 公昭<sup>1)</sup>, 森山 亜紀子<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup><sup>1)</sup>株式会社新日本科学 安全性研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学 生命環境科学部 獣医病理学教室

肝臓におけるマクロファージの役割・機能については、細胞障害・修復・免疫応答等の点で重要な位置を占めているとされているが、毒作用発現機構という観点からは未だ十分な解明にまでは至っていない。そこで、その一助として、カニクイザルの肝マクロファージの組織レベルでの検出に有用な抗体を探索するとともに、無処置カニクイザルにおける肝マクロファージの分布について調べたので報告する。【材料と方法】3～5歳のカニクイザル(中国産, purpose-bred)雄7例・雌5例, 18～19歳の雌カニクイザル(中国産, purpose-bred) 12例の肝臓を用いて抗ヒトマクロファージ抗体である3つの抗体[EBM11 (CD68, lysosomal-associated membrane protein, class D macrophage scavenger receptor), AM-3K (CD163, hemoglobin/haptoglobin complex receptor), SRA-E5 (CD204, macrophage scavenger receptor type I protein)]の免疫染色性を検討後、陽性細胞数の計測を行った。評価にはWilcoxonの順位和検定を実施し、小葉中心領域と門脈域での分布比較と、年齢差および性差について抗体ごとにそれぞれ群間比較を行った。【結果】用いた3抗体の全てがカニクイザルでの交差反応性を示したが、一般的なホルマリン固定で安定的な検出が可能なEBM11およびSRA-E5が有用と考えられた。げっ歯類では肝マクロファージは門脈域に多く分布することが知られているが、カニクイザルでは分布領域による有意差は認められなかった。群間比較では、EBM11およびSRA-E5について門脈域で18～19歳雌カニクイザルと比較して3～5歳雌カニクイザル高値傾向がみられ、3～5歳雄カニクイザルに有意な高値が認められた。この結果はカニクイザルの正常な肝マクロファージの背景データとして有用と考える。

**P-030****ヒト肝臓癌のプロテオーム解析を用いた新規バイオマーカー候補分子の検索****Proteome Analysis and Identification of Novel Biomarkers for Human Liver Cancer**

○梯 アンナ, 山野 荘太郎, 魏 民, 謝 曉利, 武下 正憲, 串田 昌彦, 鰐淵 英機

大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理学

【緒言】本研究では(non-alcoholic steatohepatitis (NASH) 及び hepatitis C virus (HCV) 陽性の肝臓癌を早期発見のためのバイオマーカーの検討を目指した。【方法】QSTAR-Elite LC-MS/MS、Ingenuity Pathway 解析及び免疫染色を用いてヒトのNASH由来及びHCV陽性肝臓癌におけるプロテオーム解析を行い、有用な新規診断マーカーの検討と2種類の肝臓癌の比較的解析を行った。【結果】発現が有意に変化していた蛋白の解析を行ったところ、両方の肝臓癌においてミトコンドリアの蛋白(prohibitin 1/2 (PHB1/2), YME1-like 1 (YME1L1)), canopy 2 homolog (CNPY2)、cache domain containing 1 (CACHD1)、immediate early response 5-like (IER5L) 及びWD and tetratricopeptide repeats 1 (WDTC1)の有意な過剰発現が認められた。また、NASH由来肝臓癌における、P450アイソザイムの誘導が見られた。【総括】今回の結果より、CNPY2、CACHD1、IER5L 及びWDTC1はヒト肝臓がんにおいて、新たなバイオマーカーになる可能性が示された。

**P-031****多層カーボンナノチューブ (CNT) の肺組織、細胞増殖および遺伝子発現への影響解析****Effects of Carbon Nanotubes on Lung Tissues, Cell Proliferation, and Gene Expression**○酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>2)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 菅野 純<sup>3)</sup>, 広瀬 明彦<sup>4)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学系研究科 分子毒性学分野, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室,<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 毒性部, <sup>4)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室

我々は多層カーボンナノチューブ(CNT)による肺組織への影響を検討し、ヒト細胞株への暴露による細胞増殖およびラット肺胞マクロファージの遺伝子発現への影響解析を行った。CNT (N社製)を用い、分散性を指標に適切な懸濁液の検討を行った。さらにCNTを篩板(ふるい)にて濾過し、非濾過(R)、濾過(FT)、原液(W)の3分画に分け、それぞれの分画を用いて、肺および胸膜周辺像の観察、及び、細胞増殖および遺伝子発現への影響解析を行った。分散性の良好な懸濁液は、ポリマー含有生理食塩水であり、FTは懸濁後長期間経過しても分散性が維持された。RとWについては懸濁後早期より塊状になり、時間経過に伴いCNTと液体部分が分離した。電子顕微鏡での観察にてFTには短いCNTが多く存在した。RおよびWには様々な長さの塊状のCNTが存在していた。FTを気管内噴霧したところ、肺胞に若干の炎症細胞浸潤を伴い、マクロファージがCNTを貪食する像を認めた。RおよびWでは炎症像が増え、CNTを貪食したマクロファージを中心に異物肉芽腫の形成が認められた。臓側胸膜周辺にも、肺胞内で見られたようにCNTを貪食したマクロファージが観察された。FT、RおよびWをマクロファージに暴露し、処理した後のヒト肺がん細胞株の増殖率はコントロールと比較していずれの分画暴露群でも有意な増加が見られた( $P \leq 0.01$ )。一方、ヒト中皮腫細胞株およびヒト肺線維芽細胞株の増殖率に変化は認められなかった。CNT暴露によりラット肺胞マクロファージの遺伝子発現を検索した結果、いずれの分画にも増殖系とサイトカイン系の遺伝子に共通したスペクトラムが見出された。まとめると、長さ等の異なるFT、RおよびWの分画では、物理化学的特性に違いがあり、この違いはラット肺の組織像や肺胞マクロファージの挙動に影響した。

**P-032****スパイラルアレイによる肺がんの予後検討— Ki67について****Application of Spiral Array to Survival Analysis of Lung Cancer - Tissue Heterogeneity of Ki67 Matters**○田中 伴典<sup>1)</sup>, 福岡 順也<sup>1)</sup>, 堀 隆<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup>富山大学 附属病院, <sup>2)</sup>(株)パソロジー研究所

The use of tissue microarray for biomarker validation is powerful. However, heterogeneity within certain tumors may complicate the interpretation of small core stainings. We recently developed new technique, Spiral Array, which observes the side of thick reeled sections that enable to find whole morphology included in the one axis of paraffin sections. Using Spiral Array, we investigated prognostic significance of Ki-67 staining from the view of staining heterogeneity. DESIGN: 100 cases of lung cancer were collected. Spiral Array blocks were generated from sections cut at 100 um thick. 4 um thick sections of the Array block were stained for Ki-67. Staining results in the each reel were scored for areas with lowest (LS), highest (HS), and dominant (DS) expression frequencies in the cancer cells. The scores were divided into four grades (0, < 1%; 1, 1-10%; 2, 11-30%; 3, > 30%). Prognostic significance of Ki-67 was analyzed using Log rank test. RESULTS: 78 cases had clinical data. The proportion of Ki-67 staining was 18 score 3, 28 score 2, 29 score 1, and 21 score 0. Cases with score 2 and 3 of HS showed significant poorer prognosis ( $P < .001$ ), whereas LS or DS did not show any prognostic values. COX multivariate analysis showed HS is an independent prognostic factor. CONCLUSION: Ki-67 is a strong prognostic marker for lung cancer when highest staining frequency is considered. Considering tissue heterogeneity is important for the establishment of tissue-based biomarkers.

**P-033\*****Dibromoacetic acid 投与によるラット卵巣への影響****Ovarian Toxicity Potential of Dibromoacetic Acid in Rats**○林 清吾<sup>1,3)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>2)</sup>, 田谷 一善<sup>2)</sup>, 鈴木 浩悦<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>東京農工大学 獣医生理学教室, <sup>3)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医生理学教室

【目的】水道水の消毒副生成物として生じるハロ酢酸類の1つであるDibromoacetic acid (DBA)を雌ラットに投与すると肝臓におけるエストラジオール(E2)の代謝を阻害することで血中E2濃度が上昇し、性周期などに影響を与えることが報告されているが、DBA投与による卵巣等の生殖系器官の形態学的な変化についての報告はない。本研究ではDBAを雌ラットに投与し、卵巣の形態学的変化、性周期及び血中ホルモン濃度について継続的に検索した。【方法】8～10週齢のBrlHan:WIST@Jcl (GALAS)雌ラットにDBAを0及び250mg/kg bw/dayの用量で4、8、16、28日間(性周期1、2、4及び7サイクルとして)強制経口投与し、膣スミアによる性周期の確認を毎日実施した。投与終了後に剖検し、卵巣の形態学的変化及び血中ホルモン濃度を検索した。【結果及び考察】性周期の異常は投与4日後では認められなかったが、投与8～28日では不規則な性周期を示した。しかし、性周期が停止する個体はほとんど認められなかった。投与による卵巣の形態への影響は投与4日後では認められなかったが、投与8及び16日後では膣スミア像による性周期と卵巣・子宮の形態像が一致しない個体が認められ、投与16日後には黄体化嚢胞が低頻度ながら観察された。投与28日後ではさらに多くの個体で膣スミア像と卵巣・子宮の形態像が一致せず、大型閉鎖卵胞の増加が認められた。ホルモンアッセイでは、投与28日後において発情前期のFSHの上昇及びProgesterone、E2の低下が認められた。以上の結果より、DBAは卵胞の発育に影響を与える可能性が示唆された。

**P-034\*****Wistar Hannover系ラット卵巣の組織学的特徴 (SD系ラットとの比較)****Histological Characteristics of Ovaries in Wistar Hannover Rats: The Comparisons with SD Rats**

○橋本 知水, 佐藤 順子, 土居 卓也, 涌生 ゆみ, 友成 由紀, 山田 直明, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【緒言】Wistar Hannover系ラット(以下WH)の日本での使用実績は未だ少ないため、弊社では背景データを集積している。第38回日本トキシコロジー学会学術年会において木村、吉田らは、妊娠20日目の母ラット(15週齢)の帝王切開時に肉眼的に観察される黄体数、着床数及び生存胎子数が少ないことを報告した。また、32週齢のWHはSD系ラット(以下SD)と比べ卵巣重量が高値を示した(WH97.3g, SD82.3g)。今回はWH卵巣の組織学的特徴を検索したので報告する。【材料と方法】32週齢のWH(RccHan<sup>TM</sup>:WIST)44匹及び比較対照としてSD30匹の卵巣を用いた。両側卵巣の最大面積1断面における卵巣の大きさ、黄体数、閉鎖卵胞数及び黄体の退行開始時期、退行様式について調べた。【結果】卵巣の大きさはSDに比べWHの方が大きかった。両側卵巣における総黄体数(新世代および旧世代黄体の合計数の平均値)はWHの方が多かった(WH29.4, SD19.7)。両系統間の新生黄体数(WH3.1, SD3.0)、新世代黄体数(WH4.2, SD4.6)および閉鎖卵胞数(WH4.8, SD5.2)に大きな差は認められなかった。さらに、黄体の退行(黄体細胞の変性/壊死)開始は、両系統ともに発情休止期の新世代黄体であったが、傾向として、SDでは黄体細胞の変性/壊死が散在性に認められたのに対し、WHでは黄体中心部に塊状に認められた。退行に伴う黄体の縮小(黄体細胞の萎縮/間質の線維化)開始は、SDでは発情期の旧世代黄体であったのに対し、WHではSDよりも2性周期遅い発情休止期の旧世代黄体であった。【まとめ】WHの卵巣では、SDと比べ黄体の縮小開始時期が遅いため組織学的に観察される総黄体数が多いと考えられた。このことは卵巣が大きく重量が重いことの要因の一つであると考えられた。両系統間の新生黄体数、新世代黄体数及び閉鎖卵胞数に差はなく、帝王切開時に肉眼的に観察される黄体数が少ないこととの関連は認められなかった。着床数及び生存胎子数が少ない原因については、更なる検討が必要である。

**P-035****トポイソメラーゼI阻害剤 (TP300) 投与によるラット精巣毒性の  
病理組織学的特徴—精子細胞における核の形態変化—****Histopathological Characteristics of Testicular Toxicities Induced by Topoisomerase  
Inhibitor I (TP300) in Rats: Morphological Changes of Nucleus in Spermatid**

○足立 健児, 三好 昌夫, 磯部 香里, 藤井 悦子, 加藤 淳彦, 鈴木 雅実

中外製薬 (株) 安全性研究部

【緒言】トポイソメラーゼ (Topo) はDNAの複製中のよじれを取り除く酵素である。それらは有糸分裂及び減数分裂における複製、転写、染色体凝縮及び染色体分配で機能する。Topo I及びIIはそれぞれ1本鎖及び2本鎖DNA切断に関与し、精母細胞及び精子細胞で発現する。Topo II阻害剤によるラット精巣毒性では、精母細胞及び精粗細胞のアポトーシス、変性・壊死、脱落・減少に加え、精上皮における特徴的な核の形態変化(核膜辺縁のクロマチン凝集)がみられる。しかし、その詳細な病理組織学的特徴に関する報告はTopo I及びII阻害剤ともに見当たらない。本試験では、Topo I阻害剤 (TP300) によるラット精巣毒性の病理組織学的変化について、核の形態変化に着目して検討した。【材料・方法】TP300の0 (溶媒)、1、6及び30 mg/kgを雄性SDラット (6週齢) に4週間間歇 (週1回、5回) 静脈内投与し、最終投与後3日及び28日にそれぞれ剖検した (各群 n=10及び5)。精巣及び精巣上体の病理組織学的検索及び抗Cleaved Caspase-3抗体 (cCasp-3) による免疫組織化学的染色を実施した。【結果・考察】精巣の毒性変化が6 mg/kg以上でみられた。剖検では精巣の萎縮及び重量の低下がみられた。組織学的には精巣における精細胞の減少及び精細管における多核巨細胞がみられ、精巣上体管における精子の減少及び脱落精細胞がみられた。これらは4週間の休業により回復 (6 mg/kg) あるいは回復傾向 (30 mg/kg) がみられた。Topo II阻害剤での報告と同様の核の形態変化 (核膜辺縁のクロマチン凝集) が精巣における精子細胞、多核巨細胞や、精巣上体管における脱落精細胞にみられ、それらは免疫組織化学的にcCasp-3陰性を示した。以上より、Topo阻害剤に誘発される精子細胞の特徴的な核の形態変化の発現機序は、精子完成を含む精子形成過程に対する影響が関与しており、アポトーシスとは異なる可能性が示唆される。

**P-036\*****雄性RccHan:WISTラットの生殖能、精子及び精子形成に関する  
週齢による比較****Comparison of Age-Related Male Reproductive Performance, Spermatozoa and  
Spermatogenesis in RccHan:WIST Rats**○高倉 郁朗, 横井 亮平, 寺島 ゆかり, 小野里 知哉, 丸山 喜正, 茅野 友信, 田原 享, 田村 啓, 小林 一男,  
黒田 淳二

キッセイ薬品工業 (株) 安全性研究所

Recently, using of Wistar rats has been growing for the evaluation of preclinical toxicity in Japan. In developmental and reproductive toxicity (DART) studies, mating should be conducted with sexually matured animals. This study was, therefore, confirming the age of sexual maturity in Wistar male rats. Naïve male RccHan:WIST rats at ages of 8, 10 and 12 weeks (8-, 10-, or 12-week-old group, respectively) were mated with 12-week-old female rats. Reproductive performance, sperm counts, computer-assisted sperm motion analysis (CASA), sperm morphology and testicular histopathology were compared with each group. No changes were noted in the sexual behavior. The 8-week-old group showed a low fertility index. CASA indicated that the percentage of motile sperm in the 8-week-old group was significantly lower than that of the other groups. Morphologically abnormal sperm showed high incidence except for the 12-week-old group. Significantly low epididymal sperm counts were observed in the 8-week-old group. Daily sperm production in the 8- and 10-week-old groups was significantly lower than that of the 12-week-old group. The evaluation of spermatogenesis in the seminiferous tubules using testicular staging indicated no differences between each age group. In conclusion, male rats of this strain at age of 8 weeks have not yet reached sexual maturity. Reproductive performance attained maturity until age of 10 weeks although sperm production has not yet been fully established. RccHan:WIST male rats at ages of 12 weeks or older should be used to acquire a sufficient number of pregnant animals in DART studies.



**P-037****新規内因性のリンパ管新生抑制因子である可溶性VEGF受容体2型のマウス乳癌に対するリンパ節転移抑制作用****Suppression of Lymph Node Metastasis by New Endogenous Soluble VEGF Receptor-2 Isoform in a Mouse Mammary Cancer Model**○柴田 雅朗<sup>1)</sup>, J. AMBATI<sup>2)</sup>, R.J.C. ALBUQUERQUE<sup>2)</sup>, 森本 純司<sup>3)</sup><sup>1)</sup>大阪保健医療大学 保健医療学部 解剖学・病理組織学研究グループ, <sup>2)</sup>ケンタッキー大学 眼科学・視覚科学・生理学教室, <sup>3)</sup>大阪医科大学 実験動物センター

【目的】角膜の無リンパ管環境は発生過程においてSplicing variantとして可溶性VEGF受容体2型(esVEGFR-2)が生じ、リンパ管新生を抑制することに起因することを共同演者のAmbatiらのグループが報告した。また、その機構はesVEGFR-2がVEGF-Cを阻害することによる。癌のリンパ行性転移にはリンパ管新生が大きな役割を演じており、そのうちでもVEGF-Cはリンパ節転移に対して促進的に作用することが報告されている。そこで、本実験ではリンパ節転移の抑制を目的として、esVEGFR-2遺伝子を用いて、高転移性マウス乳癌に対する抗腫瘍効果の有無を検討した。【方法】ルシフェラーゼ遺伝子でマーキングしたマウス移植乳癌に対して、週1回の割合で腫瘍内にesVEGFR-2発現ベクター(pesVEGFR-2)と、陽性対照としてendostatin発現ベクター(pEndo)あるいは対照群として空のベクター(pVec)を注入し、直ちにgene electrotransferを行い、6週経過後に全生存動物を屠殺剖検した。【結果】経時的な腫瘍体積はpesVEGFR-2群およびpEndo群で有意な抑制が観察された。実験終了時の発光によるバイオイメージング解析では、腫瘍の拡がりはいずれの両群でも有意に抑制され、病理組織学的にもリンパ節転移の個数は、これらの治療群で有意な抑制が示された。腫瘍内の血管ならびにリンパ管の数を定量した結果、pesVEGFR-2群ではリンパ管の数のみが有意に減少していたのに対して、pEndo群では血管、リンパ管ともに有意な減少を示した。腫瘍内のリンパ管侵襲の数では、pesVEGFR-2およびpEndoの両群で有意な抑制が観察された。また、腫瘍細胞のアポトーシスはpEndo群のみで有意な減少が示され、BrdU標識率ではpesVEGFR-2群およびpEndo群で有意な抑制が示された。【結論】高転移性マウス乳癌モデルにおいて、splicing variantであるesVEGFR-2が転移抑制作用を発揮した。また、本分子は癌治療だけではなくリンパ管異常に対しても治療効果が期待されるものと考えられた。

**P-038\*****MNU誘発雌Lewisラット乳腺発癌における週齢と感受性の相関****Age Related Susceptibility of MNU-Induced Mammary Carcinogenesis in Female Lewis Rats**○佐々木 朋<sup>1,2)</sup>, 義澤 克彦<sup>1)</sup>, 木村 彩子<sup>1)</sup>, 頼 彦長<sup>1)</sup>, 木下 勇一<sup>1)</sup>, 三城 弥範<sup>1)</sup>, 垓 貴司<sup>1)</sup>, 上原 範久<sup>1)</sup>, 螺良 愛郎<sup>1)</sup><sup>1)</sup>関西医科大学 病理学第二講座, <sup>2)</sup>マルホ株式会社 研究部

【背景】乳腺発癌の研究には、N-メチル-N-ニトロソ尿素(MNU)により誘発されるラット乳癌モデルがよく用いられる。ラット乳癌のMNUに対する感受性は週齢依存性であり、老齢では感受性が低く、若齢では8週齢に比して3週齢に感受性が高い<sup>1)</sup>といわれているが、より幼若齢での報告はほとんどない。そこで今回、当研究室で実施したMNUを用いた3つの試験を比較し、週齢と乳腺感受性の相関について検討したので報告する。

【材料及び方法】0日齢、3週齢及び4週齢の雌Lewisラット(日本チャールスリバー)に、50mg/kgのMNUを腹腔内に単回投与し、餌(CMF 30Gy)及び水(滅菌水道水)を自由摂取させた。一般状態の観察並びに生死確認に加えて、体重測定及び触診を週1回の頻度で実施し、0日齢及び3週齢投与の動物はMNU投与後16週目に、4週齢投与の動物はMNU投与後26週目に解剖を行った。全身の乳腺組織並びに腫瘍の病理組織学的検査を行い、各週齢における乳癌の発生頻度、発生数、組織形態等を比較した。対照群として、0日齢に生理食塩液を投与した群を設定し、同様に検査した。

【結果】いずれの週齢においてもMNU投与後8~9週目より腫瘍の発生がみられ、病理組織学的に乳腺腺癌であった。その発生率及び1匹当たりの腫瘍数は0日齢投与で21.4%及び0.43個、3週齢で60.0%及び1.20個、4週齢で88.2%及び1.82個であり、0日齢<3週齢<4週齢の順に高くなった。また、各週齢の乳癌組織は、形態学的に相違は認められなかった。

【考察】4週齢をピークとして幼若動物では乳腺発癌の感受性が下がることが明らかとなった。発癌剤投与時の体内ホルモン量や乳腺組織形態の違いが乳腺発癌に影響している<sup>2)</sup>と考えられる。現在、免疫組織学的検討を含めて詳細な解析を行っている。

1) Ariazi JL et al, 2005, Mol Carcinog 43: 155-164

2) Thompson HJ et al, 1995, Carcinogenesis 16: 2407-2411

## P-039\* ラット乳腺線維腺腫の間質細胞は TWIST-1 を発現する

### Expression of TWIST-1 in Stromal Cells of Rat Mammary Fibroadenoma

○舟橋 諭美, 岡崎 泰昌, 胡 茜, 周 珊瑚, 永井 裕崇, 豊國 伸哉

名古屋大学大学院 医学系研究科 生体反応病理学

【目的】近年、食生活の欧米化やライフスタイルの変化により、乳腺腫瘍の発症率は年々増加している。主な乳腺良性腫瘍には、線維腺腫(FA)と葉状腫瘍(PT)がある。両者ともに乳腺上皮細胞と間質細胞の両成分からなる腫瘍であることから、病理組織学的な鑑別が困難である。PTはFAと比較して予後不良であるため、鑑別診断のための新たな分子マーカーの同定が期待されている。本研究では、FAにおいて増生している間質細胞が、腫瘍の微小環境構築に重要な役割を果たしているとの仮説を立て、FA内の間質細胞とPTの間質腫瘍細胞の差異となる分子マーカーについて検討を行った。

【方法】Fischer344 (F344; メス)とBrown-Norway (BN/CIJ; オス)を交配させたF1 hybridラットを用い、生後14週齢の非妊娠ラット(n=3)、妊娠ラット(n=2)、授乳中ラット(n=4)、生後102~107週齢の雌ラット(n=4)の計18匹の雌ラットを実験対象とした。解剖後、乳腺及びその他の臓器を摘出し、10%中性ホルマリンで固定した。パラフィン切片を作成後、HE染色及び免疫染色を行い、組織学的に評価を行った。

【結果】今回研究対象としたラットでFAは5例、PTは1例確認された。FAの間質細胞の核内では、癌関連線維芽細胞で上昇することが知られているTWIST-1の発現がみられたが、PTでは陰性であった。また、筋上皮と筋線維芽細胞のマーカーであるdesmin、 $\alpha$ -SMA、S-100、p63、calponin、CD10について検討を行ったところ、FAの間質細胞及びPTの間質腫瘍細胞では全て陰性であった。

【考察】本研究の結果から、TWIST-1はFAとPTとの鑑別診断マーカーとして、またFAの陽性マーカーとして有用である可能性が示唆された。今後、FAやPTの症例数を増やすと共に、乳腺間質細胞におけるTWIST-1の発現メカニズムについて、更なる検討が必要である。

## P-040\* *Capillaria hepatica*感染ICRマウスモデルにおけるクリオグロブリンの虫体抗原に対する反応性の解析

### Analysis of Cryoglobulin Reactivity Against Worm Antigens in Experimentally Cryoglobulinemia Model of ICR Mice Induced with *Capillaria hepatica* Infection

○相原 尚之<sup>1)</sup>, 山田 萌<sup>1)</sup>, 櫻村 茜<sup>1)</sup>, 上家 潤一<sup>1)</sup>, 代田 欣二<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室, <sup>2)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所

【目的】*Capillaria hepatica* (*C. hepatica*)実験感染により、ICRマウスはモノクローナルなIgMリウマトイド因子とIgAから構成される2型混合型クリオグロブリン(CG)血症を発症する。腎臓にはCG性糸球体腎症がみられる。本研究では、CG及びCG性糸球体腎症を呈した糸球体に沈着する免疫グロブリンの*C. hepatica*虫体に対する反応性を明らかにすることを目的とした。【方法】*C. hepatica*虫卵を経口接種したICRマウスを、接種10、20、30日後に麻酔下で安楽殺し、血液及び腎臓を採材した。血清試料はCG試験、*C. hepatica*抗体価測定を行なった。接種30日後マウスの腎臓から糸球体を単離し、酸性条件下で免疫グロブリンを抽出した。*C. hepatica*虫体可溶性画分を試料とし、感染マウス血清、CG可溶化物及び糸球体抽出中のIgMを一次抗体として用いてWestern blottingを行った。また、血清及びCGの虫体への反応性を蛍光抗体法により検出した。【結果】接種30日後の全個体で*C. hepatica*抗体価は顕著に上昇し、血清にCG形成を認めた。Western blottingでは、接種30日後の血清は虫体の多数の抗原に対し反応性を示した。接種後30日の全ての個体のCG及び糸球体抽出物は、55kDaの虫体抗原に特異的に反応した。非感染対照、10日、20日目群の血清は、虫体抗原に対し、特異的なバンド形成はみられなかった。CGを用いた免疫染色では、虫体の体壁細胞に強いシグナルがみられた。【考察】接種30日後に、ポリクローナルな*C. hepatica*抗体価の上昇がみられた。しかし、CGを形成するIgM及び糸球体に沈着するIgMは、虫体の55kDaの抗原に特異的なシグナルを示したことから、特異抗原に対するモノクローナルなIgMの産生が本症の発症に重要であることが示唆された。

**P-041\*****異なる免疫応答性が *Capillaria hepatica* 感染マウスにおける病態形成に与える影響の解析****Influence of Variable Host Immunity on the Incidence of Cryoglobulinemia in Mice Experimentally Infected with *Capillaria hepatica***○山田 萌<sup>1)</sup>, 相原 尚之<sup>1)</sup>, 櫻村 茜<sup>1)</sup>, 高橋 映里佳<sup>1)</sup>, 若林 伸<sup>1)</sup>, 上家 潤一<sup>1)</sup>, 代田 欣二<sup>2)</sup><sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室, <sup>2)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所

【目的】我々はICRマウスに*Capillaria hepatica* (*C. hepatica*)を感染させることで、II型クリオグロブリン(CG)血症が発症することを報告した。しかし、感染による宿主免疫状態の変化が病態形成に与える影響は明らかにされていない。本研究では、Th1応答性が異なる3系統のマウスを用いて、*C. hepatica*感染により生じる病態を比較した。【方法】ICR、Th1応答優勢のC57BL及びTh2応答優勢のBALB/cの3系統マウスに*C. hepatica*虫卵8000個を経口接種し、接種後30日に採血、剖検を行い、全身諸臓器を病理学的に検索した。各群の脾臓、腎臓について免疫グロブリン $\mu$ 鎖、 $\kappa$ 鎖、 $\lambda$ 鎖を免疫染色で検出した。また、腎臓を超微形態学的に検索した。【結果】肝臓における炎症細胞浸潤は、いずれも好酸球主体であるが、C57BLでは加えてマクロファージの高度な浸潤が観察された。脾臓、骨髄での好酸球増加は、ICR及びBALB/cで極めて高度であった。ICR及びBALB/cの糸球体に $\mu$ 鎖、 $\kappa$ 鎖が高度に沈着していた。また、BALB/cでは毛細血管を塞栓する像がみられ、超微形態学的にCG血症で特徴的な層板状構造の沈着物が観察された。C57BLにおける沈着は非常に軽微であった。また、BALB/cでは他系統と比較して $\mu$ 鎖、 $\kappa$ 鎖両陽性を示す細胞数の有意な上昇を認めた。【考察】*C. hepatica*感染による肝外病変は3系統で異なった。BALB/c、ICRでは、高度な好酸球増加を肝臓、脾臓、骨髄に認めたことからTh2応答優位な炎症が誘起されたと考えられる。BALB/cでは超微形態学的に特徴的な構造物を糸球体に認めたことから、ICRと同様の糸球体へのCG沈着が惹起されていたことが示された。以上の結果から、Th2型に偏向した宿主免疫状態がCG形成を促進していることが強く示唆された。

**P-042\*****有機塩素系農薬メトキシクロルのマウスを用いた免疫毒性試験における病理学的変化について****Immunopathological Changes in Immunotoxicological Study of Mice Treated with Methoxychlor**

○大沼 彩, 高橋 尚史, 福山 朋季, 林 宏一, 上田 英夫, 嶋田 悠子, 相馬 克実, 桑原 真紀, 熊谷 睦, 吉田 敏則, 千葉 裕子, 中島 信明, 青山 博昭, 原田 孝則, 小坂 忠司

(財) 残留農薬研究所

【背景】近年、WHOから化学物質の免疫毒性ガイドランスが提案され、化学物質の免疫毒性評価は世界的に注目される毒性トピックスの一つとなっている。今回、メトキシクロル(MXC)について実施した免疫毒性試験について、免疫毒性試験では通常行わないフローサイトメトリー (FACS) 解析および病理組織学的検査を追加で実施したので、その結果を中心に報告する。【方法】メトキシクロル(MXC)を雌性Balb/cマウスに2および4週間反復経口投与し、剖検の4日前にヒツジ赤血球(SRBC)で免疫した。投与終了後に、ELISA法による抗体価測定、Plaque forming cell assay、脾臓のFACS解析およびリンパ系器官の病理組織学的検査を実施した。【結果および考察】2週間のMXC投与により、投与群では特異抗体産生の抑制が認められた。FACS解析では、T細胞(CD3+, CD4+およびCD8+)、B細胞(CD19+およびCD19+PNA+)共に有意な細胞数の減少がみられた。病理組織学的検査では脾臓のPALSの細胞数減少および胚中心の未発達、ならびに胸腺の皮質領域の細胞数減少が観察された。腸間膜リンパ節は、形態計測により胚中心の面積の減少傾向がみられた。以上の結果より、MXCをマウスに混餌投与すると、胸腺の未熟なT細胞が減少し、これを反映して脾臓のPALS領域の細胞数が減少したと考えられた。また、このT細胞の減少がB細胞の活性化に影響を与え、その結果、胚中心の未発達として観察されたと推測された。一方、所属リンパ節においてはT細胞の変化を捉えることはできなかったが、胸腺のT細胞減少の影響は少なからずあると考えられ、その結果、脾臓と同様に胚中心の未発達が起こったと推察された。現在、4週間試験の病理学的変化について検索中である。

**P-043****アミオダロン塩酸塩を4日間反復経口投与したラットにおける上部呼吸器の病理学的評価：投与液の逆流の可能性に関する検討****Pathological Examination of Upper Respiratory Tract in Rats Administered Amiodarone Hydrochloride for 4-Days**

○緒方 聖也, 渡辺 智宏, 高田 早苗, 前田 尚之, 谷 吉朗, 三分一所 厚司

第一三共株式会社安全性研究所

【目的】化合物の経口投与により、上部呼吸器病変が生じることがある。その機作の一つとして、食道から鼻腔への投与液の逆流が生じ、鼻腔病変が生じる可能性(逆流説)が示唆されている。しかし、構造が開示された化合物についての報告はあまりない。細胞障害性を有し、両親媒性で溶液投与可能な化合物として、アミオダロン塩酸塩が上部呼吸器病変を引き起こすか検討した。また、投与液量および給餌条件が及ぼす影響を調べた。【方法】実験1として、アミオダロン塩酸塩を雄性F344ラットに0、150、500 mg/kgの用量(飽食条件、投与容量10 mL/kg)で4日間反復経口投与し、上部呼吸器の病理組織学的検査を実施した。実験2として、用量を150 mg/kgに設定し、飽食条件下投与容量10 mL/kgの群、飽食条件下投与容量3 mL/kgの群、制限給餌条件投与容量10 mL/kgの群を設け、同様に上部呼吸器の病理組織学的検査を行った。【結果】実験1では、鼻咽頭管・鼻腔の病変が150 mg/kgで3/5例に、500 mg/kgでは2/4例に認められ、これらの動物に共通して、鼻咽頭管および鼻腔Level 3の呼吸上皮の変性・壊死が認められた。動物によっては、嗅上皮あるいは他のLevelの呼吸上皮にも病変が認められた。実験2では、飽食条件の10 mL/kgの群と、制限給餌条件の10 mL/kgの群で、実験1の150 mg/kg群と同様の変化が認められた。飽食条件の3 mL/kgの群では、病変は認められなかった。【考察】アミオダロン塩酸塩(150 mg/kg、10 mL/kg)により、上部呼吸器病変が生じることが判明した。病変の好発部位は鼻咽頭管および鼻腔Level 3であり、鼻の尾側であった。また、病変は投与液の濃度を上げて投与液量を下げることにより回避できた。病変の好発部位と投与液量への依存性は逆流説に合致していた。なお、給餌条件の影響は不明瞭であった。アミオダロン塩酸塩はラットにおける上部呼吸器病変の機作を考える上で有用なモデル化合物となると考える。

**P-044\*****先天性水頭症ラットの気管支線毛の電子顕微鏡観察****Ultrastructure of the Bronchial Cilia in Congenital Hydrocephalic Rats**

○清水 文, 関 将章, 浜條 ひとみ, 堀 遼太郎, 石村 美祐, 神鳥 仁志, 穴山 久志, 原 陽子, 松本 清, 福田 良

武田薬品工業(株) 医薬研究本部 薬剤安全性研究所

【背景と目的】当研究所の正常CrI:CD(SD)ラット繁殖群において、ある同腹仔内の複数例で水頭症が発症した。その後の交配成績から、水頭症発症は遺伝的背景に起因していると考えられ、現在、所内にて継代飼育中である。水頭症の発症原因となる線毛異常がみられる場合には、他臓器線毛でも異常がみられることが報告されている。そこで今回は、水頭症ラットの気管支線毛の透過電子顕微鏡検査を実施し、線毛構造異常の有無を確認した。【材料と方法】10日齢の正常SDラット6例(雌雄各3例)及び水頭症ラット5例(雄3例及び雌2例)の気管支を採取し、1例あたり気管支上皮10細胞、計300本の線毛の横断面について、線毛軸の方向及び微細管骨格構造を観察した。【結果】気管支上皮線毛の線毛軸は、正常SDラットでは一定方向を示したが、水頭症ラットでは方向不定であった。また、線毛の微細管骨格については、正常SDラットでは6例中1例で1本のみ異常構造(複合線毛)がみられた以外、全ての線毛は9+2(辺縁双微細管+中心微細管対)の正常微細管骨格を有していた。一方、水頭症ラットでは9+0、8+2、8+0、辺縁双微細管の位置異常及び複合線毛等の様々な微細管骨格異常が全例でみられた。これら異常線毛の発現比率は検索した全線毛中14.0~17.1%を占め、個体差はみられなかった。【考察】本水頭症ラットの気管支上皮細胞には、線毛軸及び微細管骨格構造に異常を示す線毛が存在することが確認された。慢性呼吸器疾患、男性不妊症、内臓逆位を主徴とするヒトの線毛不動症候群(primary ciliary dyskinesia: PCD)患者でも同様の線毛構造異常がみられ、PCDと水頭症の関連性が指摘されていることから、水頭症発症の一因として、脳室内の線毛異常が関与している可能性が示唆された。線毛異常を示すラットモデルは現存していないため、本水頭症ラットはPCDモデル動物として有用であると考えられる。

## P-045\*

### 微小管形成阻害薬による心毒性発現機作の病理組織学的解析

#### Histopathological Study of the Mechanism of Cardiac Toxicity by Microtubule-Disassembling Drugs

○山本 亮太, 安藤 稔, 鈴木 勝也, 鈴木 倫, 永田 百合子, 畑 千恵, 小松 加代子, 内田 和美, 小林 稔秀, 角 将一, 金子 公幸

株式会社ヤクルト本社 中央研究所 安全性研究部

【目的】コルヒチン(COL)やビンクリスチン(VCR)をはじめとする微小管形成阻害薬は、心毒性を誘発することが報告されている。しかしながら、心毒性に関する病理組織学的解析は十分にされておらず、その発現機作については依然として明らかになっていない。そこで、COLおよびVCRを投与したラットの心臓について病理組織学的および電子顕微鏡学的な解析を行い、微小管形成阻害薬の心毒性発現機作について検討した。

【方法】6週齢の雄性CrI:CD(SD)ラットに、COL 1.00 mg/kg, 1.25 mg/kgおよび2.00 mg/kg, あるいはVCR 0.50 mg/kg, 0.75 mg/kgおよび1.00 mg/kgを、それぞれ1回/日、単回あるいは2日間、尾静脈内に投与した。対照群には5% -Glucoseを1回/日、2日間投与した。投与終了翌日に、心臓を採取し、病理組織学的検査および電子顕微鏡学的検査を行った。

【結果】病理組織学的検査の結果、COL 1.25 mg/kg群および2.00 mg/kg群ならびにVCR 0.75 mg/kg群の心筋細胞において、空胞化を伴った変性・壊死が認められた。また、COLあるいはVCRを投与したすべてのラットの心臓において、間質における類円形から紡錘形細胞の核破砕像および核濃縮像が認められ、これらの細胞はTUNEL染色陽性を示した。電子顕微鏡学的検査の結果、COL 1.25 mg/kg群およびVCR 0.75 mg/kg群の心筋細胞において、ミトコンドリアの腫大が認められた。また、間質において核破砕および核濃縮が認められた類円形から紡錘形細胞に、基底膜様の構造が認められた。

【考察】間質においてアポトーシスが認められた細胞は、電子顕微鏡学的検査により血管内皮細胞と考えられた。このことから、微小管形成阻害薬であるコルヒチンおよびビンクリスチンの投与により生じる心筋細胞の変性・壊死には、その発生機作の一因として血管内皮細胞のアポトーシスが関与している可能性が示唆された。

## P-046

### F344 ラットにおける原発不明な印環細胞型腺癌の1例

#### Signet Ring Cell Type Adenocarcinoma of Unknown Origin in a Rat

○宮島 留美子, 志賀 敦史, 長谷川 和成, 細井 理代, 植田 芳英, 太田 泰史, 高見 成昭, 奈良間 功

(財)食品農医薬品安全性評価センター 試験部 病理臨床検査室

ラットの自然発生腫瘍のなかで印環細胞型腺癌あるいは粘液癌は非常に希な腫瘍であり、小腸(Maekawa et al. 1990, Chandra & Frith, 1994)において少数例の報告があるに過ぎない。本腫瘍を構成する細胞は粘液産生と不完全な管腔形成を特徴とするが、分化の程度は低く浸潤性増殖を特徴とする。我々はF344ラットを用いたがん原性試験の対照群において消化管粘膜に明らかな原発巣を確認できず、好酸性顆粒を保有する細胞から構成される印鑑細胞型腺癌(粘液細胞癌)の1例を経験したので、その概要を報告する。動物はがん原性試験に供試された109週齢の対照群のF344/DuCrI雄ラットである。本例には明らかな臨床症状や一般状態の異常は認められず、試験期間終了時まで生存し計画殺された。剖検時にも明らかな肉眼的病変を欠いていたが、標本作製時に十二指腸の漿膜側に10×8×3mm大の褐色の腫瘍が発見された。腫瘍に一致する領域では細胞質内に粘液を溜め込み、偏在性の円形核を有する印環細胞が十二指腸の漿膜面を中心に増殖し、周囲の膀胱間質にも浸潤していた。腫瘍細胞は間質組織に取り囲まれて貯留した粘液の中に浮遊する様に増殖していることもあった。腫瘍細胞は時折不完全な腺腔構造をとることもあったが、弧在性に浸潤しており、粘膜との連続性あるいは粘膜病変は確認できなかった。特徴的な細胞形態は多数の細胞質内の好酸性の顆粒で、顆粒を保有する細胞はPaneth細胞あるいは膀胱房細胞に類似していた。同様の腫瘍細胞は腸間膜リンパ節周囲の脂肪組織ならびに精囊の漿膜面、筋層および粘膜固有層にも観察された。本例では腫瘍細胞中の好酸性顆粒が特徴的であり、zymogen granule様の本顆粒の染色性から原発臓器の特定を試みている。

**P-047\*****妊娠ラットの唾液腺にみられた低分化型腺癌****A Poorly Differentiated Salivary Gland Adenocarcinoma with Prominent Squamous Metaplasia in a Pregnant Wistar Hannover Rat**

○嶋田 悠子, 高橋 尚史, 明間 聡, 大沼 彩, 相馬 克実, 佐藤 旭, 桑原 真紀, 中島 信明, 原田 孝則, 吉田 敏則

(財) 残留農薬研究所

Spontaneous salivary gland tumors are less common in rats. The cases reported were diagnosed as undifferentiated tumor positive for epithelial and/or mesenchymal cell markers. In this report, we describe the histological characteristics of a poorly differentiated tumor in a pregnant 16-week-old Wistar GALAS rat (BrlHan: WIST@Jcl). Clinically, a subcutaneous mass of 30 mm in diameter was found in the ventral neck on day 18 of gestation. At necropsy, a pale brown-colored mass was found. The sections were stained with H&E and immunohistochemically with the following antibodies: keratin, vimentin, p63, glial fibrillary acidic protein (GFAP), prominin-1 and synaptophysin. The tissue was also stained with Alcian blue, PAS and Masson-trichrome stain. Microscopically, the mass was well demarcated from the adjacent tissues. Partial invasion into connective tissues was noted; however, no evidence of metastasis was observed. The mass consisted of a diffuse sheet of epithelial-like cells, but acinar or ductal structure was extremely limited. Some of the peripheral cells were arranged in a nest-like structure. Foci of squamous metaplasia, necrosis and hemorrhage were present throughout the mass. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive for keratin, vimentin, GFAP, p63, prominin-1 (a marker for ducts and acinar cells), slightly positive for synaptophysin. A part of neoplastic cells showed similar stainability of prominin-1 to the submandibular and parotid glands. Collectively, we diagnosed the tumor as a poorly differentiated adenocarcinoma derived from epithelial and/or myoepithelial lineages in the submandibular and/or parotid glands.

**P-048\*****Wistar Hannover ラットの左心房壁にみられた大動脈体から発生したと考えられる傍神経節腫の1例****A Paraganglioma at Posterior Wall of Left Atrium Originated from Aortic Body in a Wistar Hannover Rat**○Yinghua LI<sup>1)</sup>, 白岩 和己<sup>2)</sup>, Kyeongnam KO<sup>1)</sup>, Jemin MOON<sup>1)</sup>, Sunhee PARK<sup>1)</sup>, Miju LEE<sup>1)</sup>, Sunhee SHIN<sup>1)</sup>, Myoungjun KIM<sup>1)</sup>, Hosong JANG<sup>1)</sup>, Yonghoon LEE<sup>1)</sup>, Duyeol KIM<sup>1)</sup>, Jin Seok KANG<sup>3)</sup>, Jongkoo KANG<sup>4)</sup><sup>1)</sup> Biotoxtech Co., Ltd., <sup>2)</sup> CMIC BIORESEARCH CENTER Co., Ltd., <sup>3)</sup> Department of Biomedical Laboratory Science, Namseoul University, <sup>4)</sup> College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University

The small cardiac tumor was detected at posterior wall of the left atrium of a 110-week-old female Wistar Hannover rat (Slc: Wistar Hannover/Rcc) in carcinogenicity background study. Tumor cells were polygonal to oval in shape which had slightly basophilic and granular cytoplasm. Also, these cells were arranged in distinctive cell nests, called Zellballen, which were separated by reticulin fibers. The nuclei were round to slightly oval. A few mitotic figures were found. Cytoplasmic granules of tumor cells were negative by Fontana-Masson and Periodic acid Schiff (PAS) staining. By immunohistochemical stainings, tumor cells were positive for neuroendocrine markers such as synaptophysin and chromogranin A, but were negative for S-100, vimentin, cytokeratin, and  $\alpha$  smooth muscle actin. On the other hand, the surrounding sustentacular cells were positive for S-100. The immunohistochemical features of tumor cells were quite similar to those of aortic bodies. Tumor cells were infiltrated into the myocardium of the left atrium, and were also noted within vessels. Based on these findings, it is reasonable to consider that the present tumor is diagnosed as a paraganglioma originated from aortic body.

## P-049\* 若齢SDラットにみられた Intratubular Seminoma の1例

### A Case of Intratubular Seminoma in a SD Rat

○石上 紀明, 下内 孝司, 日比 大介, 横尾 諭, 廣田 泰, 七野 裕

小野薬品工業(株) 福井研究所 安全性研究部

【背景】Seminomaはヒトやイヌで多数報告されているが、げっ歯類での報告は極めて稀であり、何れもがん原性試験において発見されている。今回、我々は10週齢のSDラットにおいてIntratubular Spermatocytic Seminomaの1例に遭遇したので、その病理学的特徴について述べる。【症例】本例は4週間反復経口投与毒性試験に用いられ、10週齢時に計画解剖された高用量群の雄のCrI:CD (SD)ラットである。剖検時、精巣に肉眼的異常は認められなかった。【結果】組織病理学的検査の結果、右側精巣の1精細管内に増殖性変化が観察された。増殖細胞は円形～多角形、少～中等度の好酸性細胞質を有し、細胞境界明瞭でシート状に増殖していた。核は大型、円形～多角形で、1～数個の明瞭な核小体を有し、分裂像が多数認められた。クロマチンに富む核を有する小型円形細胞の他に、大型の単核又は2核の巨細胞が時折観察された。精細管腔内には精子細胞も認められた。増殖細胞はPAS染色陰性、免疫染色ではPCNA強陽性、c-kit弱陽性、PLAP陰性を示した。本例以外に精巣に増殖性変化は観察されなかった。さらに構造類似化合物においてAmes試験が陰性を示し、13週間反復経口投与毒性試験においても増殖性変化は観察されなかったことから、本変化は自然発生性変化と判断した。【考察】増殖細胞に細線維状クロマチンは観察されなかったが、3つの細胞型(小、中、大型細胞)を示した。さらにヒトのspermatocytic seminomaはPAS染色陰性、免疫組織化学的にc-kit陽性又は陰性、PLAP陰性と報告されている。以上の結果より、本症例をIntratubular Spermatocytic Seminomaと判断した。

## P-050\* カニクイザルの乳腺にみられた好酸性顆粒の病理組織学的検討

### Eosinophilic Granules Observed in the Mammary Gland of a Cynomolgus Monkey

○山内 啓史, 乾 直美, 山崎 秀樹, 渡辺 武志, 高井 有一, 安野 弘修, 福田 良

武田薬品工業(株) 医薬研究本部 薬剤安全性研究所

【背景】雌カニクイザルの乳腺上皮細胞質内には小型好酸性顆粒がみられることがある。今回、1例の乳腺でこれまでに経験のない多数・大型の好酸性顆粒が認められたため、通常みられる小型好酸性顆粒との比較など病理学的意義に関する検討を行ったので報告する。【症例】カニクイザル、雌、4歳11ヵ月齢、中国産、未経産。剖検及び全身臓器の病理組織学的検査で特記すべき所見なし。乳腺のHE染色では、多くの小葉で大小様々な好酸性顆粒が細胞質内に多数充満する像が認められた。【材料・方法】乳汁蛋白質であるラクトアルブミン及びカゼインに対する免疫染色を本症例乳腺、小型好酸性顆粒保有乳腺(4例)、顆粒非保有乳腺(2例)及び泌乳期乳腺(1例)について実施した。また、本症例及び顆粒非保有例(1例)について電子顕微鏡観察を実施した。【結果】免疫染色では、本症例の顆粒及び他例の小型好酸性顆粒はラクトアルブミン及びカゼインともに陰性であった。泌乳期の乳腺では上皮細胞はび漫性にラクトアルブミン及びカゼインに陽性を示したが、HE染色では好酸性顆粒は認められなかった。電子顕微鏡観察では、本症例及び顆粒非保有例の乳腺上皮細胞内に高電子密度の球状構造物が認められた。本症例では球状構造物の数と大きさが顆粒非保有例と比較して増加していたが、両者の球状構造物に超微構造上の差異は見出されなかった。【考察】本症例の好酸性顆粒はカゼイン及びラクトアルブミンを含まなかったが、電子顕微鏡所見から分泌顆粒の一種である可能性が考えられた。本症例の大型好酸性顆粒の免疫組織化学的性状は通常みられる小型好酸性顆粒と同質であり、顆粒の大型化及び増加の病的意義は低く、乳腺上皮の生理的形態変動の範囲とも見なしうる変化であると思われた。本所見の意義をより詳細に明らかにするために、顆粒所見の頻度や程度などの背景データをさらに収集すべきと考えられた。

**P-051\*****ウサギの前立腺における自然発生性の扁平上皮化生****Spontaneous Squamous Metaplasia in the Prostate of Rabbits**

○小林 梓, 可徳 小四郎, 隈部 志野, 満石 三喜男, 押方 孝文, 菅野 剛, 浜村 政夫

三菱化学メディエンス株式会社 試験研究センター 病理研究部

【背景】ウサギの前立腺および精嚢腺では自然発生性の扁平上皮化生／上皮細胞の過形成が生じることが報告されている。しかし、近年、ウサギを用いた一般毒性試験は少なく本病変に遭遇する機会は稀である。また、我々が知る限り本病変の形態学的特徴を詳細に調べた報告はない。今回、本病変の形態学的特徴を詳細に調べたので報告する。

【方法】5ヶ月齢の雄ウサギ(ニュージーランドホワイト種)の前立腺を採取し、10%リン酸緩衝ホルマリンで固定した。前立腺を横断面で切り出し、常法に従いHE染色標本を作製した。また、鍍銀染色、並びにサイトケラチン5およびKi-67の免疫染色も実施し、鏡検した。

【結果】病変は背側部に多発し、乳頭状に突出した腺組織の突端部によく認められた。病変は、2つのパターンの形態像を示した。一つは、腺上皮が扁平上皮に置き換わり、同部位の基底細胞が間質側に結節状に下掘れた形で過形成を起こしていた。結節状の増殖部位は好塩基性の細胞質を持つ細胞で構成されていた。もう一つは、好塩基性の細胞質を持つ細胞のみで構成されており、上皮内のみで過形成を起こしていた。前者では、トリコヒアリン顆粒に類似した好酸性顆粒を持つ細胞もみられ、扁平上皮化生を起こした部位には幽霊細胞に類似した細胞や好酸性の層状物も認められた。また、病変周囲に軽微なリンパ球浸潤も認められた。いずれの病変においても基底側の細胞がサイトケラチン5およびKi-67に対し陽性を示したが、基底膜を越える細胞増殖はなかった。

【考察】本病変は、前立腺の基底細胞の結節状増殖および毛嚢上皮に類似した扁平上皮化生と考えられた。病変の発生機序は不明であるが、リンパ球浸潤を伴っていることから炎症性変化と関連した変化であると考えられた。また、同様の変化はウサギ以外の動物には認められないことから、ウサギ特有の病変であると考えられた。

**P-052\*****ビーグル犬にみられた肺線維症の2例****Interstitial Lung Disease in Two Beagle Dogs**

○相馬 克実, 嶋田 悠子, 高橋 尚史, 明間 聡史, 大沼 彩, 桑原 真紀, 中島 信明, 原田 孝則, 吉田 敏則

(財) 残留農薬研究所

Interstitial lung diseases (ILDs) describe a heterogeneous group of parenchymal lung disorders and human ILDs are classified into diseases such as usual interstitial pneumonia (UIP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). In dogs, ILDs are reported in some breeds, especially in west highland white terriers. However, ILDs of dogs are poorly characterized. We report here two beagle dogs with severe interstitial fibrosis in their lungs. The dogs were 8-months-old, and showed no specific clinical signs. At necropsy, spontaneous focal emphysema-like lesions were found in the lungs. The lesions were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. The sections were stained with HE, PAS and Masson-trichrome stains. The lesions consisted of expanded alveolar ducts and spaces, and thickening of alveolar walls were prominent. Thickened alveolar walls were comprised of dense connective tissues, proliferation of fibroblastic cells and focal accumulation of lymphocytes and macrophages, without any typical epithelial lining cells. These histopathological changes resemble the human NSIP. Human NSIP takes two forms, cellular pattern and fibrosis pattern. The cellular pattern is characterized by mild to moderate interstitial chronic inflammation with hyperplastic pneumocytes, whereas the fibrosis pattern is characterized by diffuse thickening of alveolar walls by dense or loose connective tissues and interstitial chronic inflammation. We diagnosed the lesions of the two dogs as ILD, which resemble fibrosis pattern of NSIP. To our knowledge, the cases were the first report of severe form of ILD in dogs.



---



---

**P-053\***


---



---

**イヌ脾臓における siderotic nodule に関する病理組織学的検討**
**Histopathological Studies on the Siderotic Nodule of the Spleen in Beagle Dogs**

○渡辺 純, 三好 征司, 畠山 洋文, 小泉 治子, 渡辺 満利, 下井 昭仁

(株) イナリサーチ 試験研究センター

siderotic noduleは脾臓の被膜下にみられる好塩基性物質及び褐色色素の沈着と結合組織線維増殖から成る限局性ないし結節性の病変で、無処置のイヌにしばしばみられ、周辺に出血を伴っていることが多い。siderotic plaque, siderofibrosisとも呼ばれ、ヒトの慢性鬱血性脾腫(バンチ脾腫)あるいは鎌状赤血球貧血においてみられるヘモジデリンとカルシウムの沈着を伴ったGamma-Gandy body に類似した変化と考えられている。しかし、イヌにおいてsiderotic noduleのみみられる例では脾臓に鬱血性の変化はなく、血液検査においても異常はない。ヒトにおけるGamma-Gandy bodyとの類似性の検討も一つの目的とし、病変の特徴である色素沈着物質の同定を特殊染色(ベルリンブルー染色、Perls 反応およびコッサ反応)により試みた。好塩基性物質は、ベルリン青(+), Perls 反応(+), コッサ反応(-)であり、ヘモジデリンの沈着は確認されたがカルシウムは認められなかった。獣医病理学の教科書には、老齢のイヌではヘモジデリンとカルシウムともに陽性であると記載されているが、本検討ではカルシウムは陰性であり、ヒトのGamma-Gandy noduleとは異なっていた。

---



---

**P-054\***


---



---

**マーモセットの十二指腸に認められた inflammatory fibroid polyp (炎症性類線維ポリープ)**
**Inflammatory Fibroid Polyp in the Duodenum of Common Marmoset (*Callithrix jacchus*)**

○横内 友祐, 今岡 尚子, 佐山 絢子, 三分一 厚司

第一三共(株) 安全性研究所

飼育数や使用頻度がげっ歯類に比べ限定的であるため、霊長類の自然発生病変に遭遇する機会は多くない。特にマーモセットの症例報告数は少なく、存在や詳細が明らかされていない病態も数多くあると考えられる。今回我々はマーモセット十二指腸において興味深い病変に遭遇したため、以下の通り報告する。

予備飼育していたマーモセット(雄、32ヶ月齢)の十二指腸に小指頭大の白色腫瘤が認められた。腫瘤は十二指腸壁内に位置し、断面は白色均一で硬結感を示していた。組織学的には腫瘤は粘膜固有層～筋層にかけて増生する紡錘型細胞により構成されていた。この細胞は好酸性細胞質内に好輝性核仁を含む楕円型～紡錘型核を有しており、大部分は粘液あるいは線維様基質や多数の血管を伴って特定の増殖パターンをとらずに増生していたが、一部には脆弱な血管の周囲を同心円状にとりまいて増生する部分も認められた。また、炎症性細胞、特に好酸球の浸潤が全体に認められた。免疫組織学的検討では、この紡錘型細胞はvimentin,  $\alpha$  SMA, fascinに陽性を示したが、factor VIII, S-100, c-kitには陰性であり、腫瘤内の血管内皮細胞および周皮細胞とは異なる免疫表現型を有していた。以上より、本症例をヒトにおけるinflammatory fibroid polyp (IFP)に相当する非腫瘍性病変と診断した。

ヒトにおいてIFPは粘膜固有層あるいは粘膜下織に主座する紡錘型細胞の増殖によって構成される限局性隆起性病変であり、好酸球を中心とした慢性炎症細胞性浸潤を特徴とする。成因は諸説あるが、現在は反応性の炎症性ポリープとして非腫瘍性病変に分類されている。IFPの動物における自然発生報告例は過去になく、本症例は貴重なものと考えられた。この他、検索で使用した抗ヒト一次抗体のうちfascinは高等霊長類での使用報告例がなく、今回の検討で初めてIFPに対する反応性が示された。

**P-055\*****nNOSおよびiNOSの発現量はC57BL/6およびBALB/cマウスのMPTP感受性の系統差に関与しない**

nNOS or iNOS Expression Level is Not Involved in the Different Susceptibility to Dopaminergic Neurotoxicity Induced by MPTP between C57BL/6 and BALB/c Mice

○伊藤 強, 内田 和幸, 中山 裕之

東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室

**【目的】**マウスにおいて、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) に対する感受性に明らかな系統差が認められる。本研究では、この系統差に関与する因子を調べる目的で、C57BL/6 (高感受性) およびBALB/c (低感受性) マウスにおける、NOSを含む数種のタンパク質の発現量を比較した。**【方法】**(1) 8週齢のC57BL/6およびBALB/c雄マウスにMPTP (20 mg/kg) を2時間毎に4回腹腔内(ip)投与し、1および7日後に脳を採材、線条体および黒質を含む中脳組織についてTH免疫染色を行った。(2) 無処置のC57BL/6およびBALB/cマウスの上記組織についてWestern blot法により、TH、nNOS、iNOS、(MAO-B)、(DAT) の発現量を比較した。(3) C57BL/6およびBALB/cマウスにMPTP (20 mg/kg) を2時間毎に4回ip投与し、6、12時間、1および2日後に(2)と同様の解析を行った。**【結果】**(1) C57BL/6マウスのみ、MPTP投与1および7日後に対照群と比較し、線条体TH陽性領域および黒質TH陽性細胞数の有意な減少を認めた。(2) 無処置BALB/cマウスの線条体DATおよび中脳TH発現量は、無処置C57BL/6マウスと比較し有意に高かった。(3) MPTP投与BALB/cマウスの線条体において、投与12時間後にMPTP投与C57BL/6マウスと比較しMAO-Bの有意な高発現を認めた。また、MPTP投与BALB/cマウスのnNOSおよびiNOS発現量は、線条体および中脳において12時間後、2日後にMPTP投与C57BL/6マウスと比較し有意に高かった。**【考察】**以上の結果から、MAO-B、DAT、nNOSおよびiNOSの発現量はBALB/cとC57BL/6におけるMPTP感受性の系統差に関与しないことが示唆された。

**P-056\*****6-Hydroxydopamine (6-OHDA) を線条体内に単回投与したゴールデンハムスターの黒質線条体におけるチロシンヒドロキシラーゼとドーパミントランスポーターの発現変化**

Changes of Nigrostriatal Tyrosine Hydroxylase (TH) and Dopamine Transporter (DAT) in the Hamster after a Single Intrastratial Injection of 6-Hydroxydopamine

○Sebastian RODRIGUEZ, 内田 和幸, 中山 裕之

東京大学 大学院 農学生命科学研究科 獣医病理学

One of the most important models for analyzing the pathomorphological aspects of Parkinson's disease (PD) is the 6-hydroxydopamine (6-OHDA) model where lesions of the nigrostriatal axis are observed when 6-OHDA is intrastratially injected. In the present study, we evaluated for the first time the effects of a single intrastratial injection of 6-OHDA (20 µg in 2 µl of vehicle) in young-adult golden hamsters. A significant decrease in tyrosine hydroxylase (TH)-positive area and dopamine transporter (DAT)-positive area was found in the ipsilateral striatum 3 days after the injection. The decrease continued for 7 days and a recovery trend was found at 15 and 21 days post injection. On the other hand, no effect of the injection was found on the contralateral side. In the substantia nigra pars compacta (SNpc), a significant decrease in the number of TH-positive cells appeared one week after the injection with the peak-value in the loss of TH-positive cells being recorded two weeks post-injection. On the basis of the present results, we believe that the golden hamster is a suitable model for studying axonal regeneration as well as the response of nigrostriatal cells to neuroprotective agents involved in possible therapeutics for PD.

**P-057****多層カーボンナノチューブを気管内投与されたラット脳組織の光顕及び走査電顕検索****Light and Scanning Electron Microscopic Changes of Rat Brain Treated with Multiwalled Carbon Nanotubes by Intratracheal Instillation**

○高信 健司, 梅田 ゆみ, 妹尾 英樹, 相磯 成敏, 福島 昭治

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

【はじめに】Oberdörsterらは、ナノ粒子をラットに単回吸入曝露し、嗅神経を介して脳に移行する経路の仮説を提唱している。昨年、我々は多層カーボンナノチューブ(MWCNT)を160 µg/匹の単回気管内投与したラットについて、以下の報告をした。MWCNTの沈着が脳に認められ、それらは(a)脳全域へ分布した。(b)沈着周囲の組織反応は認められなかった。(c)脳内移行を認める動物数と脳内の沈着繊維数は経時的に増加した。(d)走査電子顕微鏡(SEM)により脳血管内にMWCNTと考えられる繊維状物質を確認した。今回、MWCNTのラットにおける脳移行に関して40 µg投与群(40 µg/匹, 単回気管内投与)の脳内沈着データを追加するとともに、電顕を用いた詳細な検索を試みた。

【方法】脳内沈着データの追加には、昨年の160 µg投与群の検索を報告した試験の脳組織の光顕切片のうち、40 µg投与群の切片について検索した。13週齢の雄 F344ラットに0 µg (PBS + 0.1% Tween80)、40 µg/匹および160 µg/匹のMWCNT (MWNT-7)を単回気管内投与(0.3ml/匹)し、1、7、28及び91日後に剖検した。脳を灌流固定し、厚さ5 µmの薄切片を作製、Kernechtrot染色後、光顕で脳にみられたMWCNTの(1)沈着部位の組織学的変化、(2)脳内移行を認める動物数の変化、(3)沈着繊維数の経時的変化、(4)光顕で脳内にみられた繊維状物質のSEMでの検索を行った。

【結果及び結論】光顕検索で以下の結果を得た。40、160 µg群について、MWCNTは(1)沈着周囲の脳組織に炎症反応等の組織変化を起さなかった。(2)いずれも投与1日後から動物の脳内に認められ、28日では全動物に認められた。(3)沈着数は投与後時間経過に従い直線的に増加し、91日では40 µg群は160 µg群の約1/10の沈着が認められた。(4)SEM検索ではMWCNTと考えられる繊維状物質の脳内移行が示唆される像が観察された。MWCNTの正確な同定には未だ到っておらず、今後MWCNTの脳内移行について、さらなる研究を進め、その実態を明らかにする必要があると思われる。(厚生労働省科学研究補助金による)

**P-058****ケタミン投与による脳病変：幼若ラットにおける検討****Brain Lesions by Ketamine Treatment in the Juvenile Rats**○早川 和宏<sup>1)</sup>, 李 美珠<sup>2)</sup>, 金 明俊<sup>2)</sup>, 朴 善熙<sup>2)</sup>, 李 英花<sup>2)</sup>, 姜 鍾求<sup>2)</sup>, 園田 二郎<sup>3)</sup>, 細川 暁<sup>3)</sup>, 本岡 覚<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>3)</sup>, 築館 一男<sup>3)</sup><sup>1)</sup>(株)サンプラネット 安全性研究ユニット, <sup>2)</sup>(株)バイオトクステック, <sup>3)</sup>エーザイ(株)筑波安全性研究部

【目的】NMDA受容体拮抗薬であるケタミンの毒性用量を、幼若ラットに1日に頻回投与することにより、脳にアポトーシスあるいは神経変性が発現することが知られている(Pediatric Anesthesia 2002;12;770)。病変は、脳の発育期(シナプス形成期)が最も感受性が高い(Anesthesia & Analgesia 2008;106;1599)ことから、今回、ラットの生後発育過程における感受性差を確認する目的で、幼若ラットにケタミンを投与し、脳のアポトーシスの頻度を指標に検討した。更に連日反復投与による影響についても検討した。【材料・方法】生後(PND)7日あるいは14日齢のCri:CD (SD)ラットの雌雄(各群4~5例)にケタミン25 mg/kgを90分間隔で7回反復腹腔内投与し、初回投与24時間後にペントバルビタール深麻酔下で4%パラホルムアルデヒド(PFA)固定液にて全身還流を行った。対照として、生理食塩水2.5mL/kgを同様に投与した(PND7\_24h及びPND14\_24h後剖検群)。生後7日齢に投与した動物の一部は、回復性をみる目的で投与後2週間目に剖検した(PND7\_2W後剖検群)。脳を4%PFAで再固定後、STP推奨の脳パラフィン切片(Level 3, 5及び7: Toxicol Pathol 2006; 34;296)を作製し、HE染色及びTUNEL法を施し病理学的に観察すると共に、TUNEL陽性細胞数を計測した。更に、生後7日齢より、ケタミンの0, 25, 50 mg/kgを1日1回3週間反復投与し、脳病変を検索した(PND7\_3W反復投与後剖検群)。【結果・考察】TUNEL陽性細胞数の増加は、PND7\_24h後剖検群において観察され、主として視床、視床下部、扁桃核、線条体及び脳梁膨大部後部に認められた。しかし、その他の群では差はみられなかった。以上より、ケタミンによる神経毒性には、感受性の高い時期が存在し、それ以外の時期に投与しても脳病変が発現しないことが確認された。また、一度発現した脳病変(アポトーシス増加)もその後の休薬により消失すること、連日3週間反復投与によっても脳病変は発現しないことが明らかとなった。

## P-059\* ニコチンの発達期暴露によるラット海馬歯状回におけるニューロン新生への影響

### Effect of Developmental Exposure to Nicotine on the Neurogenesis of the Hippocampal Dentate Gyrus in Rats

○大石 巧<sup>1,2)</sup>, Liyun WANG<sup>1)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 白木 彩子<sup>1)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,3)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大 獣医病理, <sup>2)</sup>(株)ボゾ・リサーチセンター, <sup>3)</sup>岐阜大 院 連合獣医

【目的】我々は、発達神経毒性の *in vivo* 検出・評価系の確立を目的として、ラットやマウスを用いた海馬歯状回のニューロン新生に着目した神経発達影響に関する検討を行ってきた。今回、妊娠期喫煙影響のリスク要因であるコリン作動性神経毒性物質のニコチンのラット発達期暴露を行い、ニューロン新生への影響を検討した。【方法】雌性SDラットに妊娠6日から分娩後21日(離乳時)まで(-)-ニコチン酒石酸水素塩を2、10及び50 ppmの濃度で1%サッカリン水に溶解させて飲水投与した。対照群にはL(+)-酒石酸を50 ppmの濃度で1%サッカリン水に溶解させて同様に投与した。生後21及び77日の児動物について、免疫染色により海馬歯状回におけるPCNA、TUNEL、Doublecortin (DCX)及びReelin陽性細胞数の検索を行った。【結果】児動物の生後4日における生存率は50 ppmで明らかな低値を示した。児動物の体重は50 ppmの雌雄で生後7日以降、10 ppmの雄で生後28日以降、2 ppmの雄で生後70及び77日に低値を示した。摂餌量は雄ではすべての投与群と雌の10及び50 ppmで生後28日以降低値を示し、雌の2 ppmでも生後70及び77日に低値を示した。脳重量は50 ppmの雌雄で生後21日及び77日に有意な低値を示した。生後19日の尿中コチニン濃度は各濃度群で用量に応じた上昇が認められた。免疫染色では、海馬顆粒細胞層下帯でのDCX陽性細胞数の有意な増加が生後21日目の10及び50 ppmで認められたが、生後77日には変化は認めなかった。他には影響は認めていない。【考察】ニコチンの暴露終了時に10及び50 ppmの児動物で海馬顆粒細胞層下帯においてニューロンの分化後期の細胞(type-2b、type-3 progenitor cell及びimmature neuron)に発現する分子であるDCXの増加が見出された。しかし、PCNA及びTUNELが示す細胞増殖及びアポトーシスに変動はみられていないことから、ニューロン新生の増加を示すものではなく、ニューロンの成熟速度の増加を示唆するものと推測された。

## P-060\* クロルピリフォス発達期暴露によるマウス海馬歯状回の神経発生に及ぼす影響

### Effect of Developmental Exposure to Chlorpyrifos on the Neurogenesis in the Hippocampal Dentate Gyrus in Mice

○Liyun WANG<sup>1)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1,2)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

Chlorpyrifos (CPF) has been extensively used as a pesticide, since it kills insects by irreversibly inhibiting cholinesterase (ChE) and disrupting cholinergic function in the nervous system. In the present study, we examined the effect and reversibility of developmental exposure to CPF on neurogenesis of the hippocampal dentate gyrus in mice. Oral doses of CPF (0, 4, 20, or 100 ppm in diet) were given to maternal mice from gestational day 10 until weaning on postnatal day (PND) 21, and the hippocampal dentate gyrus of male offspring were immunohistochemically examined at the end of exposure and also at the adult stage of PND 77. Dose-related decreased concentrations of total blood and plasma ChE were observed from 4 ppm in both dams and pups on PND 21. At this time point, brain ChE concentrations decreased in offspring at 20 ppm or more and in dams at 100 ppm. At PND 77, the blood and brain ChE concentrations were recovered in offspring of all exposure groups, while the decreases of plasma ChE concentrations were sustained in these animals. Immunohistochemically, decreases of doublecortin-expressing subgranular zone cells at 20 ppm or more and NeuN-positive postmitotic granular cells at 100 ppm were observed in offspring on weaning, and they were recovered at PND 77. The number of subgranular cell populations immunoreactive for PCNA, Tbr2 or Pax6 and hilar interneurons expressing Reelin were unchanged the number at both PND 21 and PND 77. These results suggest that CPF at 20 ppm or more directly targets the immature granular cells to suppress maturation in the subgranular zone during the exposure. However, the effect itself was reversible.

**P-061\*****Ptch1ヘテロノックアウトマウスにおける髄芽腫の初期変化及び小脳発達に関する検索****Early Changes in Medulloblastoma and Cerebellar Development in Ptch1 Heterozygous Knockout Mice**

○松尾 沙織里, 高橋 美和, 井上 薫, 入江 かをる, 田村 圭, 小川 久美子, 吉田 緑

国立衛研 病理部

**【背景】** Patched1はヒトの髄芽腫(MB)に関わる遺伝子であり、このヘテロノックアウトマウス(Ptch1マウス)においてもヒトと類似したMBが好発する。MBは小脳発達期に内顆粒層(IGL)に移動せず残存した外顆粒層(EGL)細胞に由来すると考えられているが、本マウスの小脳発達やMB発生過程の詳細は不明である。そこで我々はMB進展への初期変化や由来細胞を明らかにするために、本マウスの発達期の小脳を経時的に検索した。**【方法】**生後0日~21日齢のWild及びPtch1マウスの小脳を病理組織学的に観察した。また、EGL細胞の移動を観察する目的で8日及び14日齢の両マウスに5-Bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 100 mg/kgを単回腹腔内投与した。これらの動物の小脳についてHE染色の他、BrdU、Ki-67、神経分化マーカーとしてNeuN、Nestin、p27<sup>Kip1</sup>抗体による免疫組織化学染色を行った。**【結果・考察】**Wild及びPtch1マウス共に7日齢をピークに厚さを増したEGLは、徐々に菲薄化し21日齢時にはほぼ消失した。投与直後にBrdU陽性を示したEGL細胞は、経時的にIGLへと移動した。Ptch1マウスにおいてのみ10日齢以降にEGLと連続した肥厚性増殖性病変が、12日齢にはMBが認められ、著しい発達段階にある生後2週齢以内で既に増殖性病変が発生することが明らかとなった。さらに、増殖細胞はBrdU弱陽性を示したことからEGL細胞に由来することが示唆された。また、EGL細胞がIGLへと移動後の16日齢以降においてPtch1マウスの分子層浅層にEGL類似細胞の集簇巣が多数認められた。集簇巣の細胞もBrdU陽性を示したことからEGL細胞由来と考えられた。また、集簇巣はKi-67陰性巣と陽性巣に分類された。Ki-67陽性巣はNeuNやp27<sup>Kip1</sup>には陰性~弱陽性、Nestin陽性を示し明らかな分化傾向は認められず、本病変は将来MBに進展する可能性があると考えられた。Ki-67陰性巣はNeuNやp27<sup>Kip1</sup>に陽性、Nestinに陰性を示し分化傾向が認められた。

**P-062\*****Ptch1ヘテロノックアウトマウスを用いた髄芽腫早期誘発モデルの確立****Development of an Early Induction Model of Medulloblastoma in Ptch1 Heterozygous Knockout Mice Initiated with N-Ethyl-N-Nitrosourea**

○高橋 美和, 松尾 沙織里, 井上 薫, 田村 圭, 入江 かをる, 小川 久美子, 吉田 緑

国立衛研 病理部

**【Background】** The heterozygous ptch1 mouse (Ptch1 +/-) is known as an animal model of medulloblastoma (MB), a common brain tumor in children. Similar to human cases, MBs in Ptch1 +/- mice are thought to arise from granule cell precursors (GCPs) of the developing cerebellum in a multi-step process. Although Ptch1 +/- mouse is valuable for studying MBs, the relatively low tumor frequency and wait time for tumor development are disadvantages for evaluating the modulatory effects of chemicals on MBs. Therefore, we attempted to develop an early MB induction model in Ptch1 +/- mice initiated with N-ethyl-N-nitrosourea (ENU). **【Materials and methods】** Ptch1 +/- mice and their wild-type littermates received a single i.p. injection of ENU (10, 50 or 100 mg/kg) on postnatal day 1 (d1) or 4 (d4). Histopathological assessment of brains was conducted at 12 weeks of age. **【Results】** A reduced cerebellar size was apparent in d1-treated groups at 50 and 100 mg and the d4-treated group at 100 mg. Histopathologically, early lesion of MBs occurred with a high incidence only in Ptch1 +/- mice receiving 10 mg on d1 or d4, or 50 mg on d1. Regardless of genotype, reduced granular layer thickness, Purkinje cell disarrangement and reduced cerebellar size were observed at 50 and 100 mg dose-dependently. **【Discussion】** These results demonstrate that ENU is available for the induction of MBs in Ptch1 +/- mice, and 10 mg is a sufficient dose. Early induction of MBs at a high rate may provide a useful model for the study of modifier effects on MBs. At 100 mg, it is considered that MBs were not induced since the damage was too severe to allow for GCPs to generate MBs.

**P-063\*****SJL/JマウスのEAEモデルにおける脊髄病変の病理組織学的解析****Histopathological Study of Lesion of the Spinal Cord in SJL/J Mouse's EAE Model**

○安藤 稔, 角 将一, 鈴木 倫, 山本 亮太, 永田 百合子, 畑 千恵, 福原 裕司, 小林 稔秀, 内田 和美, 金子 公幸

(株)ヤクルト本社 中央研究所 安全性研究部

## 緒言

実験的自己免疫性脳脊髄炎は多発性硬化症(MS)の実験モデルの一つである。EAE病態モデルのうちSJL/Jマウスを用いたEAE病態モデル(S-EAE)では、初発の神経症状発症後、再発と寛解を繰り返しながら慢性に経過していくことから、ヒトのMSの病態をよく反映しているモデルとして知られている。しかしながら、これまでにS-EAEにおける神経症状と脊髄の組織傷害との関連についての詳細な報告はない。今回、我々はS-EAEにおける脊髄の組織傷害を病理組織学的に精査し、神経症状と脊髄の組織傷害の関連性について解析を行ったので報告する。

## 方法

S-EAEは、6週齢のSJL/Jマウスにフロイドの完全アジュバンドに溶解したPLP<sub>139-151</sub>抗原および結核菌死菌を鼠径部に単回皮下投与した後、その直後と投与2日目に百日咳菌毒素を腹腔内に投与して作製した。マウスの神経症状スコアを初回抗原投与日から50日目まで観察した。脊髄は、初回抗原投与7、12、27および50日目に、麻酔下で放血屠殺したマウスの、第1、第2および第4～第6腰部脊髄を摘出した。これらの脊髄は、10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色およびクリューバーバレラ染色とボディアン染色の重染色を施し観察した。

## 結果と考察

すべての動物の腰部脊髄に炎症性細胞の浸潤を伴う脱髄が観察された。このうち、後肢あるいは尾の部分的な麻痺が観察された動物においては、いずれも平衡維持あるいは筋肉の伸屈を支配する脊髄の網様体脊髄路領域および前庭脊髄路領域に炎症性細胞の浸潤を伴う脱髄が認められた。このことからS-EAEモデルでは網様体脊髄路領域および前庭脊髄路領域における組織傷害が神経症状に影響を与えることが示唆された。

**P-064\*****ラットのグリア系脳腫瘍における免疫組織化学の有用性****Utility of Immunohistochemical Application for Glial Brain Tumors in Rats**○中村 隆一<sup>1)</sup>, 西村 友成<sup>1)</sup>, 落合 忍仁<sup>1)</sup>, 中田 理美<sup>2)</sup>, 永谷 真理子<sup>3)</sup>, 小笠原 裕之<sup>1)</sup><sup>1)</sup>アスビオファーマ(株) 代謝安全性ファカルティ, <sup>2)</sup>第一三共プロファーマ(株), <sup>3)</sup>(株)ボゾリサーチセンター

【目的】Wistar Hannover (RccHanTM:WIST)ラットの1例及びCrl:CD (SD)ラットの3例のグリア系脳腫瘍について、免疫染色による検討でMalignant Reticulosisの可能性が示唆されたのでこれらの症例を報告する。【材料及び方法】Wistarラットは、背景データ採取のために無処置で飼育された84週齢の雄で計画剖検された。3例のSDラットは、背景データ採取のために0.5%メチルセルロースを経口投与された雄で、それぞれ84、90又は99週齢で瀕死安楽死又は途中死亡し、剖検された。全例とも剖検時の脳に肉眼的異常は認められなかった。【結果】WistarラットのHE染色標本では、大脳皮質の梨状葉辺縁から髄膜にかけて充実に増殖している細胞塊がみられた。特定の細胞配列は認められず、周囲の正常組織との境界は不明瞭で、腫瘍細胞は楕円形又は不定形の小型の核を有し、好酸性で豊富な胞体を有していた。SDラット3例のHE染色標本では、大脳皮質又は視床下部を中心に充実に増殖する細胞塊がみられ、髄膜に浸潤はなかった。腫瘍細胞は楕円形の小型の核を有し、胞体は好酸性を呈した。鍍銀染色及び免疫染色を実施したところ、いずれの4例とも鍍銀染色では間質の線維形成は認められず、免疫染色ではGFAPは陰性、ミクログリア/マクロファージのマーカーであるIba-1及びED-1は陽性を示した。【まとめ】Wistar及びSDラットの4例の脳腫瘍について、HE染色ではMalignant Reticulosis又はAstrocytomaが示唆されたが、免疫染色の結果は全て同じであり、4例ともMalignant Reticulosisと診断した。ラットのグリア系脳腫瘍についてはHE染色では明確な判断が困難な場合があり、ミクログリア/マクロファージのマーカーであるIba-1及びED-1等の免疫染色が有用と考えられた。

## P-065 ラットの稀突起膠細胞腫及び混合型膠細胞腫における GFAP 陽性腫瘍細胞の検出

### GFAP-Positive Neoplastic Cells in Spontaneous Oligodendroglioma and Mixed Glioma of Rats

○永谷 真理子<sup>1)</sup>, 斎藤 翼<sup>1)</sup>, 安藤 亮<sup>1)</sup>, 大平 東子<sup>1)</sup>, 枝元 洋<sup>1)</sup>, 笠原 健一郎<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 内田 和幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> (株)ボゾリサーチセンター 病理部, <sup>2)</sup> 東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室

緒言: Glial fibrillary acidic protein (GFAP)は、成熟星状膠細胞の主要な中間径フィラメントであり、ヒトを含めた種々な動物の星状膠細胞腫の同定に利用されている。しかし、ラットにおいては正常及び反応性星状膠細胞は免疫組織化学的にGFAP陽性を示すが、星状膠細胞腫の腫瘍細胞は、誘発腫瘍での一部の報告を除き、陰性と報告されている。今回我々は、ラットの自然発生性稀突起膠細胞腫及び混合型膠細胞腫におけるGFAP陽性腫瘍細胞について検討したので、その概要を報告する。材料及び方法: 反復投与毒性試験及び長期がん原性試験において自然発生したF344及びSDラットの稀突起膠細胞腫(25例)及び混合型膠細胞腫(5例)について免疫組織化学的に検索した。結果: 稀突起膠細胞腫は、主として胞体の明るく抜けたクロマチンに富んだ小型円形核の腫瘍細胞と、胞体が弱好酸性でクロマチンのやや乏しい円形核細胞からなり、これらの殆どはolig2に陽性を示し、さらに後者の一部はGFAPに陽性を示した。一方、混合型膠細胞腫では、前述した腫瘍性稀突起膠細胞のほか、楕円形核を有する紡錘形細胞、並びに大型円形核を有する類円形細胞が混在していた。これらの紡錘形及び類円形細胞は、いずれもolig2陰性であったが、一部の紡錘形ないし短紡錘形細胞はGFAP陽性を示した。なお、腫瘍内にはGFAP陽性でolig2陰性の細胞が多数混在していたが、長い突起と好酸性の胞体あるいは明るい核質を特徴とすることから反応性星状膠細胞と判断した。考察: 今回、ラットの稀突起膠細胞腫で確認されたolig2およびGFAP陽性腫瘍細胞については、GFAPが未熟な稀突起膠細胞に発現するとされていることから、未分化稀突起膠細胞であると考えられた。また、混合型膠細胞腫におけるolig2陰性でGFAP陽性の腫瘍細胞については、腫瘍性の星状膠細胞と考えられた。これらの知見よりラットにおいても他動物と同様に、腫瘍性星状膠細胞の一部にはGFAP陽性細胞が存在することが示唆された。

## P-066 Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST)ラットにおける網膜機能および形態学的検査

### Background Data of Retinal Function and Morphology in Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) Rats

○姚 玉林, 勝田 修

参天製薬株式会社 眼科研究開発センター 安全性動態グループ

今回は、Wistar Hannover (WH)ラットを26週間無処置飼育し、網膜電図(ERG)および光干渉断層計(OCT)による眼科的基礎データを収集したので報告する。【方法】4週齢の雌雄各30例のWH (RccHan<sup>TM</sup>:WIST)ラットを1週間の検査・馴化後、無検査群(雌雄各10例20眼/群)および眼科検査群(雌雄各20例40眼/群)に分け、ステンレス製網ケージにて飼育し、一般症状観察、体重測定を週1回で実施した。眼科検査群のラット眼は、検査終了時(Baseline)、4週、13週および26週後にScotopic ERGを記録した。また、OCTのシングルモードで視神経乳頭上方1乳頭径部位の網膜水平断層画像を撮影し、網膜厚を算出した。26週の観察期間終了後に剖検し病理組織学的検査を実施した。なお、眼科検査の比較対照系としてSD (CrI:CD (SD))ラット雌雄各10例(20眼)も試験に使用した。【結果】WH、SDラットとも4週後から雄でERG a波振幅の有意な低下が認められた。両系統ラットとも雌ではERG a波の振幅低下は13週以降有意になり、雌雄とも26週後にはBaseline値より4割低値を示した。一方、ERG b波振幅は両系統の雌雄とも4週後から上昇し、26週後にはBaselineまで回復した。OCT画像からの平均網膜厚は26週でBaseline値に比べて有意に減少しWHの雌雄、SDの雌雄でそれぞれ92%、93%、89%、90%であった。病理組織学的検査では、網膜異形成がWHの雄3例3眼とSDの雌1例1眼に、網膜下出血がWHの雌1例1眼に認められた。このうちWHの雄1例では、Baselineの観察時からOCT画像で外網状層に自発蛍光を伴った低密度病巣として捉えられていた。他の3例も26週時の検査で網膜異常を確認していた。なお、無検査群のWHでは角膜上皮下の軽微な鈣質沈着が、雄2例4眼と雌1例1眼に認められた。眼科検査群ではWH、SDとも角膜傷害が多数例に認められた。ERG波形の変化や網膜厚の低下は、角膜傷害の影響を受けた可能性が疑われる。また、WHラットの中には若齢期から網膜異常を示す動物がいることが判明したが、その発現頻度はラット背景データの範囲内と思われる。

**P-067*****N*-Ethyl-*N*-Nitrosourea Induces Retinal Photoreceptor Damage in Adult Rats**○義澤 克彦<sup>1)</sup>, 佐々木 朋<sup>1,4)</sup>, 上原 範久<sup>1)</sup>, 畔 満喜<sup>2)</sup>, 木村 彩子<sup>1)</sup>, 木下 勇一<sup>1,3)</sup>, 三城 弥範<sup>1)</sup>, 垓 貴司<sup>1)</sup>, 螺良 愛郎<sup>1)</sup><sup>1)</sup>関西医科大学 病理学第二講座, <sup>2)</sup>関西医科大学 眼科学講座, <sup>3)</sup>関西医科大学 滝井病院 病院病理部, <sup>4)</sup>マルホ株式会社 研究部

Seven-week-old male Lewis rats received a single intraperitoneal injection of *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU) (100, 200, 400, or 600 mg/kg), and retinal damage was evaluated 7 days after the treatment. Sequential morphological features of the retina and retinal DNA damage, as determined by the TUNEL assay and phospho-histone H2A.X ( $\gamma$ -H2AX), were analyzed 3, 6, 12, 24, and 72 hr, 7 days, and/or 30 days after 400 mg/kg ENU treatment. Activation of the nuclear enzyme poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) was analyzed immunohistochemically by poly (ADP-ribose) (PAR) expression in response to DNA damage of the retina. All rats that received  $\geq 400$  mg/kg of ENU developed retinal degeneration characterized by the loss of photoreceptor cells in both the central and peripheral retina within 7 days. In the 400 mg/kg ENU-treated rats, TUNEL-positive signals were only located in the photoreceptor cells and peaked 24 hr after ENU treatment. The  $\gamma$ -H2AX signals in inner retinal cells appeared at 24 hr and peaked at 72 hr after ENU treatment, and the PAR signals selectively located in the photoreceptor cell nuclei appeared at 12 hr and peaked at 24 hr after ENU treatment. However, degeneration was restricted to photoreceptor calls, and no degenerative changes in inner retinal cells were seen at any time points. Retinal thickness and the photoreceptor cell ratio in the central and peripheral retina were significantly decreased, and the retinal damage ratio was significantly increased 7 days after ENU treatment. In conclusion, ENU induced retinal degeneration in adult rats that was characterized by photoreceptor cell apoptosis through PARP activity.

**P-068\*****マウス眼 coloboma の発生機序：眼杯裂縁の基底膜崩壊機構とマクロファージ集簇の関連性について****Pathogenesis of Mice Ocular Coloboma: Relation between Basement Membrane Disintegration and Macrophage Recruitment at Optic Fissure Margin**

○辻 菜穂, 尾崎 清和, 奈良間 功, 松浦 哲郎

摂南大学 薬学部 病理学研究室

目的：Typical colobomaは胎生期の眼杯裂閉鎖障害に起因した先天異常であるが、両眼杯裂縁の基底膜崩壊機構の異常がその要因の一つと考えられている。我々はzymography法を用い、正常な基底膜崩壊機構を有するマウス胎児の眼杯裂縁では概ねその閉鎖時期に一致してゼラチナーゼ活性が検出されるのに対し、colobomaを有するFLSマウス胎児では同部位のその活性が著しく低いことを報告した。今回、基底膜崩壊時に集簇するマクロファージに着目し、眼杯裂縁におけるゼラチナーゼ発現と同細胞との関連性を免疫組織化学的に解析した。

方法：正常胎児およびcolobomaを有するFLS胎児について眼球冠状断の凍結切片を作製した。In situ zymographyによる反応を観察後、抗F4/80、抗Type IV collagen、抗MMP 2および抗MMP 9抗体を用いた免疫染色を行った。

結果：正常胎児の眼杯裂部位では、zymographyで強いゼラチナーゼ活性を示すF4/80陽性マクロファージが観察され、Type IV collagen陽性の基底膜は徐々に崩壊した。これらの集簇したマクロファージ内では主にType IV collagenを基質とするMMP 2 (ゼラチナーゼA)は陽性反応を示したが、主にType I・II・III collagenを基質とするMMP 9 (ゼラチナーゼB)は陰性であった。一方、FLS胎児では残存した眼杯裂縁の基底膜にType IV collagen陽性反応が認められるのみで、F4/80、MMP 2およびMMP 9に対する反応は非常に軽微であった。

結論：正常な眼杯裂縁の基底膜崩壊機構にはマクロファージの集簇とその内部のMMP 2発現が関与している可能性が高いと考えられる。



**P-069****ニコチンアミドの代謝拮抗薬6-Aminonicotinamide(6-AN)投与マウスの聴覚神経毒性****Oto-Neurotoxicity Induced by 6-Aminonicotinamide(6-AN), a Potent Antimetabolite of Nicotinamide, in Mice**

○佐々木 啓, 橋本 知水, 川迫 一史, 山田 直明, 友成 由紀, 涌生 ゆみ, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【目的】6-ANはNADPの類似物6-ANADP合成によりNADP依存性の6-ホスホグルコン酸デヒドロゲナーゼを阻害し、解糖系の一部であるペントースリン酸経路を抑制してATP産生を低下させる。今回、6-AN投与でみられた聴覚神経路とコルチ器の病理組織学的変化について報告する。【方法】7週齢雄CD-1マウスに6-AN (20mg/kg)を単回腹腔内投与し、投与24、48、72時間後に10%燐酸緩衝ホルマリン液で灌流固定、頭部をEDTA4Naで脱灰後パラフィン包埋、HE染色標本を作製して、大脳、小脳、延髄、聴神経およびコルチ器の形態変化を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。【結果】6-AN投与マウスは、投与24時間まではガルトンホイッスルを用いた音刺激(4,000～5,000ヘルツおよび13,000～15,000ヘルツ)に反応したが、投与48時間以降は無反応であった。病理組織学的検査では、6-AN投与24時間後から延髄(蝸牛神経核、上オリブ核)、投与48時間に延髄(台形体)、橋/中脳(外側毛帯、下丘)、間脳(内側膝状体、聴放線)でオリゴデンドログリアとアストログリアの腫大や空胞変性、神経網の空胞化が両側性にみられた。投与72時間では前述部位の海綿状変化に加えて微小循環障害に伴う壊死巣、大脳皮質(聴覚野)内外錐体層でアストログリアの腫大がみられた。聴神経は検討期間を通じて中枢投射路でオリゴデンドログリアの腫大がみられたが、内耳孔付近の末梢部分やラセン神経節に変化を認めなかった。コルチ器では投与24時間で基底回転の外支持細胞(ダイテルス細胞)の変性、投与48時間で内毛細胞の変性、投与72時間で外毛細胞の変性が認められた。【総括】6-AN投与マウスでみられた聴覚神経毒性は、中枢神経組織とコルチ器でそれぞれ別々に進行することが推察された。

**P-070\*****ラットの脳部位特異的な網羅的解析を可能とするメタカーン全脳固定法の検討****Feasibility Analysis of Whole Brain Fixation with Methacarn for Global Molecular Analysis in Specific Brain Areas of Rats**○赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 齋藤 文代<sup>2)</sup>, 山中 秀徳<sup>2)</sup>, 白木 彩子<sup>1)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, Liyun WANG<sup>1)</sup>, 林 仁美<sup>1,3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所, <sup>3)</sup>岐阜大学大学院・連合獣医学研究科

【目的】げっ歯類を用いた毒性試験等で特定の脳組織部位に特異的な遺伝子及び蛋白質の網羅的解析を行うためには、生体高分子の品質の保持と個体間のばらつきが少ない採材が必要であり、それには一連の作業の短時間化及び最適化が求められる。本研究では、全脳固定後に迅速な採材を可能とする脳鋳型(brain matrix)を用いた特定脳部位の直接採材法の確立を目指し、メタカーン固定とアセトン固定を用いて各部位から抽出したtotal RNA及びポリペプチドの品質と発現データのばらつきを比較した。【方法】生後21日齢及び63日齢のCri:CD(SD)雄ラットの無処置動物を用いた。全脳を各固定液に浸漬し、4℃で5時間固定した。固定後エタノール中で4℃、一晚脱水した。脳鋳型を用いて冠状断面を作製し、海馬歯状回、脳梁、帯状回及び小脳皮質を解析対象部位として選択し、生検トレパンでくり抜いて各部位を採材した。total RNA及びポリペプチドを抽出し、total RNAについては2100 Bioanalyzerによる品質(分解度)解析を、ポリペプチドについては2D-DIGE法を用いた網羅的発現解析を行い、品質及び発現量のばらつきを検討した。【結果】Total RNAの品質検査の結果、両日齢とも未固定、メタカーン固定、アセトン固定の順に分解が進んでいたが、いずれもマイクロアレイ等の網羅的解析に必要な品質を保持していた。ポリペプチドの2D-DIGE解析の結果、日齢を問わず両固定とも未固定と比較してtotalポリペプチドに対するスポット容積比に差のある高分子量分子が散見されたが、メタカーン固定で差が小さく、個体間のばらつきも少ない傾向がみられた。【結論】メタカーン固定脳は、抽出したRNA及びポリペプチドが未固定組織に準ずる品質を保持し、網羅的なマイクロアレイ及びプロテオーム解析への利用性があると判断した。また、蛋白質発現でもアセトン固定と比較してより個体間のばらつきの小さい採材が可能であった。現在、RNA発現の個体間のばらつきについて固定法間の違いをマイクロアレイ法により検討している。

**P-071****ウォーターオーブンをを用いた新規短時間臓器固定法****Novel Rapid Tissue Fixation by Using a Water Oven (Superheated Steam Oven)**○島田 美千代<sup>1)</sup>, 赤荻 徳雄<sup>1)</sup>, 福田 種男<sup>2)</sup>, 後藤 彩<sup>3)</sup>, 関 由妃<sup>3)</sup>, 武田 賢和<sup>3)</sup>, 太田 恵津子<sup>3)</sup>, 中野 今日子<sup>3)</sup>, 園田 二郎<sup>3)</sup>, 猪又 晃<sup>3)</sup>, 細川 暁<sup>3)</sup><sup>1)</sup>(株)サンプラネット 筑波事業部研開発2ユニット 病理グループ, <sup>2)</sup>(株)サンプラネット 川島事業所 安全性研究ユニット 病理グループ, <sup>3)</sup>エーザイ(株) バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット 筑波安全性研究部

家庭用ウォーターオーブンは従来の電子レンジ(マイクロウェーブ)とは異なり、高温の水蒸気により調理できる特長がある。この特長を生かし、ウォーターオーブンを応用した新たな臓器の固定方法を確立した。家庭用ウォーターオーブンの水蒸気による調理モードには、「蒸し物」、「煮物」、「ウォーターオーブン」の3つのモードがある。そこで、臓器の固定に最適なモードの選択を検討した。ラットの各種臓器を摘出後、適宜切り出し、各モードで約5分間処理し定法に従い脱水・パラフィン包埋し、HE染色標本を作製した。その結果、「蒸し物」モードが最適であり、ホルマリン固定と同程度に組織構築が保持されていたが、結合組織の融解が認められた。この原因を明らかにするため、臓器を温水で処理した後標本作製を実施した。40℃および60℃で処理した場合、組織構築の保持は悪かったものの結合組織の融解はみられなかった。一方、80℃および100℃処理では組織構築は保たれていたものの、「蒸し物」モード同様結合組織の融解が認められた。この結果から、結合組織の融解は加熱によるものと考えられた。そこで、加熱による結合組織の融解を防止する処理の検討を行なった。臓器を摘出後10%中性緩衝ホルマリンに5分間浸漬した後、「蒸し物モード」で5分間処理した結果、加熱による影響が予防され、ホルマリン固定と同程度の組織像が得られた。さらに、免疫染色においても、ホルマリン固定と同程度の結果が得られた。今回の検討により、ウォーターオーブンをを用いて極めて短時間に臓器を固定できる方法が確立できた。さらに、ホルマリンの固定時間が短いため抗原がマスクされるのを抑えることができ、加熱処理により抗原性の保持も期待できることから、免疫染色に対する固定法としても利用できると考えられた。

**P-072\*****ミニブタの脊柱起立筋を用いた筋肉障害性試験****Muscle Injury Tests Using Erector Spinae in Minipigs**

○伊藤 格, 長瀬 孝彦, 樋口 勝洋, 内藤 一嘉, 矢吹 慎也, 今井 順, 木村 均

(株)日本バイオリサーチセンター

「注射剤の局所障害性に関する試験法(案)」では、ウサギの筋肉が注射及び検査に適した大きさであること、筋肉が白色であり障害部位の観察が肉眼的にも容易であることから、筋肉障害性試験にはウサギを用いることを推奨している。一方、ある種の薬物では、ウサギに対し特異的な反応が起こるため、ウサギを用いることが不適當な場合があることも記載されている。さらに、1回注射量は原則として臨床使用における大人1回分の2分の1とされているが、ウサギの外側広筋については、試験法改正案において1 mLの上限が規定された。そこで、投与条件を臨床使用条件に近づけることを目的に、筋肉の大きさから注射量を多く設定することが可能なミニブタを筋肉障害性試験に用いることを試みた。当実験では、雄Göttingen系ミニブタ6頭の脊柱起立筋に、筋肉障害性試験の対照物質である各1 mLの0.425あるいは1.7 w/v%酢酸、生理食塩液を投与し、投与後2日及び14日に各3頭の投与部位を摘出して肉眼的検査及び組織学的検査を行った。

投与後2日の肉眼的検査では、充・出血及び白色化がみられ、組織学的検査において、筋線維の変性・壊死、細胞浸潤及び出血が観察された。また、酢酸の濃度に依存して障害の程度が強かった。投与後14日の肉眼的検査では、1.7 w/v%酢酸投与部位においてのみ白色化がみられ、組織学的検査において、筋線維の再生、線維化、鈣質沈着及び細胞浸潤が観察された。一方、0.425 w/v%酢酸あるいは生理食塩液投与部位では、組織学的検査において、筋線維の再生が観察された。

当実験の結果から、ミニブタの脊柱起立筋は、障害部位の観察が肉眼的にも可能であり、筋肉障害性試験を実施可能であることが確認された。また、その大きさから注射量を多く設定することが可能であり、さらに、片側に複数検体の投与も実施可能であった。したがって、「ミニブタの脊柱起立筋を用いた筋肉障害性試験」は、有用であると考えられる。

**P-073\*****クラウン系ミニブタの長期飼育に伴って出現した組織学的所見の変化****Histological Changes Associated with Long-Term Feeding in Clawn Miniature Pigs**○磯部 厚志<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 寺尾 壽子<sup>1)</sup>, 坂岡 篤<sup>1)</sup>, 早場 純子<sup>1)</sup>, 蟹沢 成好<sup>2)</sup>, 萩原 仁美<sup>1)</sup><sup>1)</sup>テルモ株式会社 研究開発本部 評価センター, <sup>2)</sup>横浜市立大学医学部

【目的】近年、生理・解剖学的なヒト類似性から、医療機器開発などの医用動物としてクラウン系ミニブタの利用が増加している。我々は、同系ミニブタの実験動物としての有用性を探るため、加齢に伴う組織所見の変化を検索中で、第27回本学会において9ヶ月飼育後の組織所見の多様化と重度化を報告した。今回は15ヶ月飼育後の組織学的変化を検索し、前回報告時の組織所見と比較検討した。

【方法】冠動脈にステント埋植後15ヶ月飼育したクラウン系雌雄ミニブタ各3頭について、心臓を除いた全身の各種臓器および組織を採取し、組織所見につき観察した。剖検時の月齢は30～42ヶ月、体重は45～53kgであった。

【結果】消化管、肺、脾臓、眼瞼および腸間膜リンパ節では単核細胞もしくは好酸球を主体とした細胞浸潤が高頻度に認められ、腎臓では近位尿管上皮の黄褐色色素沈着、精巣では精細管の萎縮と間細胞の過形成、卵巣では卵胞嚢腫の増大と顆粒膜細胞の増殖が広汎に観察された。しかし、これらの組織変化の頻度、程度には9ヶ月飼育時と比較して、明らかな相違はなかった。一方、15ヶ月飼育で新たに認められた所見として、雌1例で甲状腺濾胞の拡張、雄1例の右肺前葉では多核巨細胞を伴う結節形成とともに好中球浸潤を主体とする炎症が観察された。腫瘍は認められなかった。

【考察】今回の15ヶ月飼育時に高頻度に認められた消化管や呼吸器などの組織での炎症性細胞浸潤は、3ヶ月、9ヶ月飼育後の組織所見でも観察され、同系ミニブタ飼育時に多発する組織変化と考えられた。精細管の萎縮と間細胞の過形成、卵胞嚢腫の増大と顆粒膜細胞の増殖は、加齢に伴う組織変化あるいは廃用性の組織変化の可能性が考えられた。我々の検討では、医療機器の性能試験に供した動物を用いており、背景データ把握には無処置動物での検索が求められるものの、今回の一連の検討で得られた組織学的背景を考慮することにより、クラウン系ミニブタは長期飼育試験に有用な動物となる可能性が大きいことが示された。

**P-074\*****rasH2 マウスを用いた超短期皮膚二段階発がん性試験法の検討  
—rasH2 マウス及び Non-Tg マウスを用いたプロモーション作用の検出****Development of Two-Stage Ultra-Short-Term Carcinogenicity Model Using rasH2 Mice — Evaluation of Skin Tumor Promoting Effects in rasH2 and Non-Tg Mice**○勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>, 浦野 浩司<sup>2)</sup>, 堤 秀樹<sup>2)</sup><sup>1)</sup>(株) DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>公益財団法人 実験動物中央研究所

【目的】近年、マウス長期発がん性試験の代替法としてrasH2マウスを用いた短期発がん性試験が使用されてきている。我々は標的臓器の1つである皮膚を用いた「超短期皮膚二段階発がん性評価法」を開発する目的で、これまで種々の検討を実施してきた。今回は、rasH2マウスと同腹野生型(Non-Tg)マウスについて、DMBA(イニシエーター)及びTPA(プロモーター)を用いた検討結果を報告する。【方法】雌のrasH2マウス及びNon-Tgマウス(7週齢)の背部皮膚にDMBA(50 µg/100 µL)を1回投与し、その1週後よりTPAを8 µg/200 µLの用量で週2または1回、4 µg/200 µLの用量で週2または1回の頻度で塗布した。また、溶媒のアセトン200 µLを週2回の頻度で塗布する群を設けた。実験8週で剖検し、皮膚を中心に病理学的検査を実施した。【結果】Non-Tgマウスでは、8 µg(2回)群で実験8週時、8 µg(1回)群で6週時、4 µg(2回)群で5週時、4 µg(1回)群で7週時にそれぞれ腫瘍の発生が認められ、剖検時の腫瘍発生率及び平均発生個数はそれぞれ30%(0.4個)、30%(9.7個)、60%(26.8個)、10%(1.6個)であった。一方、rasH2マウスでは実験4週時に全ての群で腫瘍の発生が認められ、8 µg(2回)群では実験5週時に、その他の群では6週時に発生率がそれぞれ100%に達した。rasH2マウス群の剖検時の平均腫瘍数はそれぞれ8 µg(2回)群で62.4個、8 µg(1回)群で47.1個、4 µg(2回)群で63.3個、4 µg(1回)群で32.8個であった。アセトン群ではNon-Tg及びrasH2マウスともに腫瘍の発生は認められなかった。病理組織学的には各投与群で発生した腫瘍は扁平上皮過形成、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌または角化棘細胞腫であった。【まとめ】rasH2マウス及びNon-Tgマウスの皮膚にDMBAでイニシエーション後、各用量及び頻度でTPAを投与した結果、rasH2マウスでは4週で皮膚腫瘍の発生が認められ、実験5~6週に腫瘍の発生率が100%に達した。一方、Non-Tgマウスでも実験5~8週に腫瘍が発生した。

**P-075\*****ラット皮膚損傷修復過程における肉芽組織 – Wistar-Hannover rat症例報告 –****Granulation Tissue in the Process of Regeneration of Rat Skin Injury Case Report in a Wistar Hannover Rat**

○高木 みづほ, 花見 正幸, 鶴本 和子, 野口 真紀, 春木 美那都, 福永 八千代, 大橋 功, 久野 博司

(株) ポゾリサーチセンター

【はじめに】皮膚刺激性試験や光感作試験では、モルモット皮膚で毒性を評価する試験はあるものの、一般毒性試験において、ラットの皮膚の変化で毒性所見として示されているケースは少ない。一方、ラット皮膚の自然発生病変は炎症もしくは潰瘍などの所見として記録されているが、経過やその変化の質について述べられている報告はほとんど無い。そこで我々は、薬物や化学物質によるラットやイヌなどを用いる一般毒性試験で毒性皮膚病変評価の質を高めるため、自然発生病変の背景データの調査の一環として、今回はWistar-Hannover系ラットにおける症例を報告する。

【材料と方法】対象動物は日本チャールスリバー（神奈川県）より購入したWistar-Hannover系SPFラットの雄1例の尾根部の潰瘍性病変部位。尾の病変部は10%リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬固定した後、脱灰し、パラフィン包埋した後、約4 μm厚の組織標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、Masson Trichrome、Elastic van Gieson染色ならびにα-SMA免疫組織化学染色を施し、鏡検した。

【結果とまとめ】6週齢から背景データ検討試験で飼育を開始し、13週齢まで尾に変化は認められなかった。14週齢に尾の捻転と尾根部に潰瘍性病変が発見され、24週齢で安楽殺する時まで観察されており、安楽殺時に尾の病変部の標本を採取した。組織学検査において、尾の病変は、真皮まで及ぶが皮膚に限局しており、尾骨には著変は観察されなかった。病変部は潰瘍を形成し、その深部真皮には広範囲の、炎症細胞の浸潤、線維芽細胞、線維細胞の増生、血管新生からなる肉芽組織が形成されていた。線維芽細胞の分布はやや均一性を欠いていたが、収縮能の指標であるα-SMAの免疫組織化学染色標本で、一部の線維芽細胞にα-SMA陽性の細胞が観察された。しかし、多くの線維芽細胞はα-SMA陰性であり、約10週間にわたって観察されていた組織損傷部位では、修復過程の時間的差が存在することが特徴であった。

**P-076\*****ビーグル犬の経皮投与操作による背部皮膚の組織学的変化****Histopathological Changes of the Dorsal Skin by Preparative Procedures in Dermal Administration to Beagle Dogs**

○隈部 志野, 満石 三喜男, 小林 梓, 押方 孝文, 可徳 小四郎, 菅野 剛, 浜村 政夫

三菱化学メディエンス株式会社 試験研究センター 病理研究部

【背景】ビーグル犬の経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の背景病変について調査し、第27回日本毒性病理学会学術集會にて報告した。調査の結果、被験物質や基剤を投与していない偽処置対照群にもごく軽度の表皮肥厚が認められ、投与操作による影響が疑われた。そこで今回、経皮投与毒性試験で通常行なわれるジャケット装着や除毛などの投与操作による皮膚への影響を病理組織学的に検討したので報告する。

【方法】検討にはビーグル犬雌雄各3匹(9~12ヶ月齢)を用い、投与操作としてジャケット装着及び除毛を行なった。雌雄各2匹には検討期間中(7日間)ジャケット装着させた。除毛は1日目に電気バリカンで行い、1から7日目までの間に電気カミソリで1回(7日目のみ)、3回(1、4及び7日目)又は7回(毎日)行った。除毛部位は背部皮膚の約8cm四方の6箇所(頸部側、中間及び臀部側の左右)とし、各箇所除毛の回数を変えて同一個体で除毛回数の影響を比較できるようにした。比較対照として除毛なしの領域を設けた。背部皮膚は8日目に採取し、10%リン酸緩衝ホルマリンにて固定後、常法に従いHE染色標本を作製した。また、Ki-67の免疫組織化学的染色を実施した。

【結果】ジャケット装着した個体では、除毛1回、3回、7回のいずれでも、表皮肥厚、痂皮および炎症細胞浸潤が認められた。変化の程度は7回>1回>3回の順であった。また、ケラチノサイトのKi-67陽性細胞の割合も同様の傾向を示した。ジャケット装着していない個体でも除毛による皮膚への影響がみられたが、除毛なしの領域を含めて、ジャケット装着した個体より変化の程度は軽かった。

【結論】ジャケット装着や1回の除毛によっても背部皮膚への影響が認められたことから、経皮投与毒性試験の投与部位皮膚の病理組織学的評価においては投与操作による組織変化の修飾を考慮すべきであり、真の被験物質の影響をみる上では偽処置対照群を設けて被験物質投与群と比較することが望ましいと考えられた。

**P-077\*****アロキサン誘発糖尿病ラットにおける上部消化管粘膜 *Candida albicans* 感染と増殖性病変のテトラサイクリン投与による増悪化****Antimicrobial Agent, Tetracycline, Enhanced Upper Alimentary Tract *C. albicans* Infection and Its-Related Mucosal Proliferation in Alloxan-Induced Diabetic Rats**○佐野 智弥<sup>1)</sup>, 児玉 安史<sup>2)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup><sup>1)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室, <sup>2)</sup>広島国際大学 薬学部 分子細胞薬理学教室

WBN/Kob ラットに糖尿病を誘発する目的でアロキサンを単回投与したところ、投与後50週以後、舌、食道、前胃において扁平上皮の増殖性変化がみられ、前胃では扁平上皮癌に進展することを過去の本学会で報告した。この増殖性病変は、必ず高度の炎症と *Candida albicans* (*C. albicans*) 感染を伴っており、病変発生の主たる要因であることを明らかにした。抗生物質であるテトラサイクリンは、長期の使用により上部消化管に *C. albicans* の感染を起こすことが知られている。今回、アロキサン誘発糖尿病ラットにテトラサイクリンを投与し、早期に *C. albicans* と増殖性病変の誘発を試みた。

【方法】10週齢の雌 WBN/Kob ラットにアロキサンを単回尾静脈投与(40 mg/kg)して糖尿病を誘発した。試験には、アロキサン投与のみを行った群(AL)とアロキサン投与後、0.1%のテトラサイクリンを1週間飲水投与し、以後0.01%のテトラサイクリンを24週間飲水投与した群(AT)を各15匹ずつ用いた。いずれの群も35週齢にて剖検を実施し、上部消化管(舌、食道、胃)について病理組織学的観察を行った。

【結果】AL群では、4例で前胃の扁平上皮に軽度の過形成がみられたのみであった。一方、AT群では、ほぼ全例(14/15)で前胃扁平上皮の *C. albicans* の感染と炎症を伴う過形成を示し、1例で扁平上皮癌に進展した。増殖性病変の程度は、AT群でより高度であり、前胃の他、舌、食道についても数例で同様の増殖性変化がみられた。

【まとめ】テトラサイクリンの飲水投与により、アロキサン誘発糖尿病ラットにおいて、早期に *C. albicans* の感染と扁平上皮癌に至る増殖性病変を起こすことができた。

**P-078\******Candida albicans* 実験感染によるアロキサン誘発糖尿病ラットの上部消化管における慢性炎症および粘膜増殖性病変の誘発****Experimental *Candida albicans* Infection Induces Chronic Inflammation and Mucosal Proliferation of Upper Alimentary Tract in Alloxan-Induced Diabetic Rats**○春口 咲良<sup>1)</sup>, 佐野 智弥<sup>1)</sup>, 児玉 安史<sup>2)</sup>, 辻 菜穂<sup>1)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup><sup>1)</sup>摂南大 薬学部 病理, <sup>2)</sup>広島国際大 薬学部 分子細胞薬理

アロキサン誘発糖尿病ラットでは、糖尿病誘発50週以後、前胃に慢性炎症を伴う増殖性病変が形成され、扁平上皮癌に進展することを報告した。この病変形成には、糖尿病とともに *Candida albicans* (*C. albicans*) が深く関与していることも明らかにした。今回、アロキサンで糖尿病を誘発した直後から *C. albicans* を実験的に投与し、早期の炎症および増殖性病変の誘発を試みた。方法:10週齢の雌 WBN/Kob ラットにアロキサンを単回尾静脈投与して糖尿病を誘発後、*C. albicans* を強制経口投与した群(AC群)、アロキサンを投与せず *C. albicans* の強制経口投与のみ行った群(C群)を用いた。いずれの群も *C. albicans* 投与後25週にて剖検を実施し、上部消化管について病理組織学的観察を行った。結果: AC群では、14例(14/15)で前胃扁平上皮が中等度から高度の過形成となり、粘膜表層部には *C. albicans* の感染と化膿性炎症、粘膜固有層から粘膜下織にはリンパ球形質細胞浸潤からなる慢性炎症がみられた。うち、1例でごく初期の扁平上皮癌に進展していた。C群では、前胃扁平上皮の過形成、*C. albicans* の感染および炎症は認めなかった。まとめ: *C. albicans* 感染がアロキサン誘発糖尿病ラットのの前胃において慢性炎症を伴う増殖性病変を早期に誘発することが明らかとなった。

P-079\*

**Helicobacter pylori感染マウスモデルを用いた胃癌関連遺伝子解析****Gene Expression Analysis of a Helicobacter pylori-Infected and High-Salt Diet-Treated Mouse Gastric Tumor Model**○豊田 武士<sup>1,2)</sup>, 塚本 徹哉<sup>3)</sup>, 高須 伸二<sup>1)</sup>, 時 亮<sup>4)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>5)</sup>, 齋藤 典子<sup>2)</sup>, 立松 正衛<sup>6)</sup>, Young-Man CHO<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>7)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部, <sup>3)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 病理, <sup>4)</sup>三井化学 製品安全センター, <sup>5)</sup>三重大学 医学部 修復再生病理, <sup>6)</sup>日本バイオアッセイ研究センター, <sup>7)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

【背景】*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染および食塩の過剰摂取は胃癌の重要なリスク要因であるが、これらの因子が胃粘膜遺伝子動態に与える影響についてはほとんどわかっていない。本研究では、*H. pylori*感染と高食塩食を併用したマウス胃発癌モデルを用いて、網羅的解析による胃癌関連遺伝子の探索を試みた。

【方法】5-6週齢雄SPFマウス(C57BL/6J)に120 ppm *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU)を計5週間飲水投与し、*H. pylori*感染および10%食塩食給餌を実施した。実験開始後40週で解剖し、胃腫瘍の発生率と発生数を検索した。また、腺胃粘膜から抽出したRNAを用いてオリゴヌクレオチドマイクロアレイ法による網羅的遺伝子解析を行い、*H. pylori*感染、高食塩食、および両者の複合が胃粘膜遺伝子発現動態に与える影響について解析した。見出された候補遺伝子の一つであるCD177発現について、ヒト胃癌の組織切片を用いた免疫染色を行い、カプラン・マイヤー法ならびにCoxの比例ハザードモデルによる予後との相関および独立性の検討を行った。

【結果】マウス腺胃における腫瘍発生数は、MNU単独投与群と比較して、*H. pylori*感染・高食塩食併用群において有意に増加した。網羅的解析により、*H. pylori*感染や食塩単独では発現上昇せず、両者の複合によって初めて有意に高発現する遺伝子群(*Cd177*・*Reg3g*・*Muc13*など)が見出された。ヒト胃癌組織を用いた免疫染色の結果、CD177発現陽性の胃癌症例は、陰性例と比較して術後生存期間が有意に延長していた。また、CD177発現は独立した予後因子の一つであることが示唆された。

【考察】*H. pylori*感染と食塩過剰摂取を複合させた今回のマウスモデルは、ヒトの高リスク群における遺伝子動態を反映することが期待される。本研究によって、CD177発現がヒト胃癌の新たな独立予後因子として利用し得る可能性が示唆された。

P-080

**Benzo[a]pyreneとDextran sulfate sodiumを用いたマウス大腸発がんモデルの研究：初期腫瘍性病変発生過程の病理組織学的解析****Mouse Colon Cancer Model Using Benzo[a]pyrene and Dextran Sulfate Sodium: Histopathological Analysis in the Process of an Early Stage of Neoplastic Lesion**○園田 二郎<sup>1)</sup>, 関 由妃<sup>1)</sup>, 羽倉 昌志<sup>1)</sup>, 森 郁夫<sup>2)</sup>, 細川 暁<sup>1)</sup>, 後藤 彩<sup>1)</sup>, 猪又 晃<sup>1)</sup>, 中野 今日子<sup>1)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 早川 和宏<sup>3)</sup>, 菅沼 彰純<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>4)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup><sup>1)</sup>エーザイ株式会社 筑波安全性研究部, <sup>2)</sup>株式会社サンプラネット 筑波事業部 研開支援, <sup>3)</sup>株式会社サンプラネット 川島事業部 安全性研究ユニット, <sup>4)</sup>エーザイ株式会社 グローバルレギュラトリー 非臨床部

【目的】benzo[a]pyrene (BP)はマウスの経口投与により、大腸に高い頻度で変異を誘発するものの、腫瘍の誘発は認められない。私たちは、BPの経口投与後、大腸炎を引き起こすdextran sulfate sodium (DSS)の飲水投与によって、大腸腫瘍が4週で発生したこと見出し、昨年の本学会で報告した。今回、本モデル(BP/DSSモデル)における初期腫瘍性病変発生過程について病理組織学的解析を行ったので報告する。

【実験】9週齢のCD2F<sub>1</sub>雄マウス(各群6-8例)にBP 125mg/kgを5日間経口投与した後、4%DSS水溶液の7日間飲水投与を実施した(BP/DSS群)。DSS最終処理直後、1日後、3日後、5日後に剖検し、結腸の病理組織学的検索を行った。対照群として、媒体群、BP投与群及び4%DSS群を設定した。

【結果及び考察】BP/DSS群では、DSS処理によってほとんどの結腸上皮細胞の剥離がDSS処理直後に観察された。DSS処理3日後の結腸粘膜中に、BPによる変異を有する生残幹細胞が分裂・増殖したと考えられるcrypt中に、分枝構造を有する異型cryptが出現した。5日後には腸上皮細胞でほぼ覆われた結腸粘膜中にadenomaが認められた。DSS群の形態はBP/DSS群と同様な経時的推移を示したが、adenomaは観察されなかった。BP群は媒体群と同様、正常な組織形態を示した。現在、大腸cryptの分化・増殖や腫瘍発生及び進展に深く関与しているβ-cateninや、細胞分裂の指標であるKi-67に対する免疫組織学的解析を実施しており、これらのデータを含めて本モデルにおける初期腫瘍性病変の発生過程について議論する。

**P-081\*****LETO ラット及び OLETF ラットのアゾキシメタン誘発がんにおける  
20% カロリー制限及び高脂肪食の影響****Effect of Caloric Restriction and High Fat Diet on Azoxymethane-Induced  
Carcinogenesis in LETO and OLETF Rats**

○高須 千絵, 泉 啓介

徳島大学大学院 HBS 研究部 環境病理

【目的】糖尿病及び高脂血症を有する OLETF ラットは LETO ラットよりアゾキシメタン (AOM) 誘発がん高感受性であることを報告した。今回の研究では、20% カロリー制限 (CR) 及び高脂肪食 (HFD) の AOM 誘発がんに対する効果とその機構を検索した。【結果】実験1：6週齢の雄 LETO 及び OLETF ラット (n=21) に 15 mg/kg AOM を3回皮下注射し、9週齢から1群にはコントロール食、2群には20% カロリー制限食、3群には10% サフラワーオイル添加食を与え36週齢で屠殺した。体重は両ラットとも HFD 群 > コントロール群 > 20% CR 群の順であったが、OLETF ラット HFD 群では24週齢くらいから Zymbal 腺腫瘍の増大とともに体重増加抑制が見られた。LETO ラットコントロール群、20% CR 群、HFD 群の大腸腫瘍 (腺腫+腺癌) の頻度はそれぞれ45%, 33%, 55% で有意差はなかったが、腫瘍の平均個数は20% CR 群に比して HFD 群で多かった (P<0.05)。OLETF ラットでは各群の大腸腫瘍の頻度はそれぞれ76%, 48%, 62% であり、HFD 群ではコントロール群より低かった。20% CR 群では Zymbal 腺腫瘍は他の群より遅く発生した。実験2：LETO 及び OLETF ラット (n=5) にコントロール食、20% CR 食、HFD を5週間投与し、24週齢で屠殺した。LETO ラットでは20% CR 群で血清トリグリセリド、総コレステロール、インスリン、レプチンは低下し、HFD 群で増加した。OLETF ラットでは HFD 群のレプチンを除いて LETO ラットと同様の傾向であった。肝臓の IGF-1 及び Sirt-1 mRNA の発現は両ラットとも20% CR 群で増加した。組織学的に OLETF ラット HFD 群では肝細胞の脂肪化が顕著であった。【結論】1. LETO ラットの AOM 誘発大腸がんはカロリー制限で抑制、高脂肪食で促進傾向を示した。2. OLETF ラットの大腸がんはカロリー制限で抑制傾向を示したが、HFD 群では Zymbal 腺腫瘍が早期に発生したために大腸がん促進効果が示されなかった。3. 高インスリン血症、高脂血症がラットの大腸がんを促進する可能性がある。

**P-082****PhIP 誘発大腸がんにおける去勢の修飾作用****Modifying Effect of Castration in PhIP-Induced Colon Carcinogenesis**○杉江 茂幸<sup>1)</sup>, 尾山 武<sup>2)</sup>, 田中 卓二<sup>3)</sup><sup>1)</sup>朝日大・村上記念病院・病理, <sup>2)</sup>金沢医科大学・1 病理, <sup>3)</sup>東海細胞研究所

ヒト大腸癌はアンドロゲンの影響を受けていると考えられ、疫学的に示唆する報告がなされている。一方、動物実験においては、F344 ラットを用いた azoxymethane (AOM) 誘発大腸発癌では、AOM 投与前の Castration により、大腸発癌が抑制されたとの報告がある一方、CBA マウスを用いた 1,2-dimethylhydrazine (DMH) 誘発大腸発癌では、castration によってなら影響はなかったと報告されている。さらに、SD ラットを用いた AOM 投与前 Castration を行った AOM 誘発大腸発癌では、Castration により、大腸腫瘍は、若干の増加があったものの有意差はなく、Castration + Androgen 投与群では、Castration 群に比し、有意に抑制され、化学的去勢剤投与群では有意の増加を認める報告がなされている。報告事例も少なく、大腸発癌におけるその効果について、一定した評価はできない状態である。今回、F344 ラットを用いて、castration 後、400 ppm PHIP を2週間摂餌投与、4週間のインターバルの処置を3クール行い、犠牲死、解剖した。大腸は、上中下3分割し、ACF をカウントして、PhIP 誘発大腸発癌への castration の影響を検討した。PhIP に誘発された ACF は少なく、平均 ACF 数、ACF 当たりの crypt 数はそれぞれ、PhIP 投与単独群で、全体：9 ± 3、2 ± 1.5、上：2.3 ± 1.2、2.1 ± 1.7、中：2 ± 0.8、2 ± 1.1、下：4.7 ± 1.2、1.8 ± 1.6。Castration + PhIP 群では、全体：11 ± 5.6、2.4 ± 1.7、上：3.7 ± 4.7、中：2 ± 1.6、2.7 ± 1.4、下：5.3 ± 2.9、2.6 ± 2.4。Castration によって、ACF の上昇傾向を認めたが、有意差はなかった。発がん剤投与前 Castration には、明らかな発がん修飾作用は見いだせなかった。これは、SD ラットの報告に類似するものと考えられる。

**P-083\*****アンジオテンシンII受容体拮抗薬の肥満関連大腸発がん抑制作用の検討****Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker on Obesity Associated Colon Carcinogenesis**○高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 武藤 倫弘<sup>2)</sup>, 一二三 佳恵<sup>2)</sup>, 若林 敬二<sup>3)</sup>, 中釜 斉<sup>2)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立がん研究センター研究所 発がんシステム, <sup>3)</sup>静岡県立大学 環境科学研究所

肥満を背景とし、高脂血症・高血圧等を合併するメタボリックシンドロームは、大腸がん等のリスクを上昇させることが知られており、これら病態には肥大化した腹部脂肪細胞由来のアディポサイトカインの発現異常が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。アディポサイトカインの1つであるアンジオテンシノーゲンは、血圧調節機構であるレニン-アンジオテンシン系(RAS)の構成分子の1つであり、最終的にアンジオテンシン IIに変換され、生体内の血圧・水分調節作用を示す。さらに、アンジオテンシン IIは細胞増殖に関与することが報告されており、RASの活性化と発がんとの関連が示唆されている。本研究ではアンジオテンシン II受容体拮抗薬(ARB)が肥満マウスであるKK-*A*マウスのアゾキシメタン(AOM)誘発大腸発がんに与える影響を検討した。6週齢雌KK-*A*マウスに、AOMを1匹当たり200 µgの用量で、週1回、計3週間腹腔内投与した。AOM最終投与の2日後よりARBを10、20、50 ppmの濃度で飲水投与し、13週齢時に大腸aberrant crypt foci (ACF)数を測定した。結果、大腸ACF生成数は対照群に比較して、50 ppm ARB投与群で約20%減少する傾向が認められ、2個以上の異常腺窩からなるACFの生成数は有意に減少した。さらに、異型ACF生成数もARB投与により減少した。大腸粘膜の細胞増殖活性をPCNA免疫染色により評価したところ、50 ppm ARB投与群において、PCNA陽性細胞の割合は有意に低下した。また、細胞増殖関連蛋白質の発現を検討したところ、50 ppm ARB投与群においてc-mycの発現抑制が認められた。さらに、50 ppm ARB投与群で腹部脂肪細胞の肥大化の改善が認められ、plasminogen activator inhibitor-1 (Pai-1)のmRNA発現の抑制が認められた。血清Pai-1濃度も50 ppm ARB投与群で有意な低下を示した。以上の結果より、ARBはc-myc発現およびPai-1発現抑制を介し肥満関連大腸発がんを抑制する可能性が示された。

**P-084****C57BL/KsJ-db/db-ApcMin/+ マウスにおける腸管腫瘍発生****Congenetic db/db-ApcMin/+ Mice Increase Intestinal Tumors**○田中 卓二<sup>1,2,3)</sup>, 久野 壽也<sup>1)</sup>, 原 明<sup>1)</sup>, 廣瀬 善信<sup>1)</sup><sup>1)</sup>岐阜大学 大学院 医学研究科 腫瘍病理, <sup>2)</sup>金沢医科大学腫瘍病理, <sup>3)</sup>東海細胞研究所

**Background:** Obesity and diabetes are high-risk conditions for chronic diseases, including certain types of cancer, such as colorectal cancer (CRC).

**Aim** The aim of this study was to develop a novel animal model in order to clarify the pathobiology of CRC development in obese and diabetic patients.

**Methods:** We developed an animal model of obesity and colorectal cancer by breeding the C57BL/KsJ-*db/db* (*db/db*) mouse, an animal model of obesity and type II diabetes, and the C57BL/6J-*Apc*<sup>Min/+</sup> (*Min/+*) mouse, a model of familial adenomatous polyposis.

**Results:** At 15 weeks of age, the N9 backcross generation of C57BL/KsJ-*db/db-Apc*<sup>Min/+</sup> (*db/db-Min/+*) mice developed an increased multiplicity of intestinal adenomas (males, 61 ± 15, p<0.001; females, 58 ± 13, p<0.001) when compared to the *db/m-Min/+* (males, 32 ± 8; females, 33 ± 6) and *m/m-Min/+* mice (males, 31 ± 8; females, 31 ± 6). Blood biochemical profile showed a significant increase (8.3-fold to 11.7-fold) in insulin and 1.4-fold to 2.6-fold increases in RNA levels of insulin-like growth factor (IGF)-1, IRF-1R, and IGF-2 in the *db/db-Min/+* mice, when compared to those of the *db/m-Min/+* and *m/m-Min/+* mice.

**Conclusion:** Our findings suggested that the IGFs promoted adenoma formation in the *db/db-Min/+* mice and the *db/db-Min/+* mice should be invaluable for studies on the pathogenesis of CRC in obese and diabetes patients and the therapy and prevention of CRC in obese people and diabetic patients. (Supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan)



**P-085\*****ICR(CD1)マウスの腺胃粘膜における腺腫様過形成の病理組織学的特徴****Histopathological Characteristics of Adenomatous Hyperplasia of Glandular Gastric Mucosa in Untreated and Vehicle Treated ICR(CD1) Mice**

○高見 成昭, 志賀 敦史, 長谷川 和成, 細井 理代, 宮島 留美子, 植田 芳英, 太田 泰史, 奈良間 功

(財) 食品農医薬品安全性評価センター 試験部 病理臨床検査室

【目的】長期飼育したICR (CD1)マウスの腺胃において腺腫様過形成が自然発生するが、その詳細に関する報告はほとんどない。今回、2年間飼育されたICR (CD1)マウスの腺胃における腺腫様過形成について、病理組織学および免疫組織化学的に検索し、本病変の病理発生の解明を試みた。【方法】6週齢のICR (CD1)マウス雌雄各50匹を、無処置群と5%アラビアゴム水溶液投与群(GA群、1日1回強制経口投与)の2群に配し、2年間に亘り飼育・観察した。観察期間終了後剖検し、腺胃の病理組織学的観察と抗Ki-67抗体による免疫組織化学的検索を実施した。【結果】雄の無処置群、GA群、雌の無処置群およびGA群の生存率は42、44、36および28%で、腺胃粘膜の腺腫様過形成は全動物中の48、26、26および24%に発生した。腺腫様過形成は大部分の例で境界線から胃底部を中心に認められ、粘膜丈の不規則な増高を特徴としていた。病変部では胃底腺の伸長が顕著で、腺頸部の副細胞や表層粘液細胞の増殖により胃小窩領域が増大し、増殖の程度が強い部位では腺管構造のみで構成され、腺管の分岐・拡張および表層上皮の乳頭状増殖を伴っていた。約半数例で腺上皮は粘膜筋板を越えて増殖し、粘膜下組織に胃腺組織あるいは嚢胞を形成していた。また、増殖部以外の粘膜では著しく丈の低い領域が存在し、粘膜の凹凸を顕著にしていた。粘膜の増殖領域および非増殖領域を問わず、半数例以上にびらん/潰瘍が認められた。粘膜の増殖部ではKi-67陽性細胞数の増加を伴う細胞増殖帯の拡大が明らかで、腺管構造のみの領域では非常に高い陽性率で陽性細胞が粘膜表層にも認められた。【結論】雌雄の老齢ICR (CD1)マウスにおいて、腺腫様過形成の高い発生率を確認した。本病変は、粘膜上皮の増殖がしばしば粘膜下組織に波及するが、浸潤増殖領域でも上皮細胞は正常胃底腺組織へ分化し、極性も保たれることから腫瘍性増殖とは考えられなかった。繰り返し発生するびらん/潰瘍および炎症性刺激による増殖活性の増強が病理発生に関与すると推察された。

**P-086****X線照射によるマウス大腸陰窩幹細胞領域特異的なp21の誘導****Induction of p21 at Intestinal Crypt Bottom in X-Irradiated Mice**

○塚本 徹哉

藤田保健衛生大学 医学部 病理診断科

放射線被曝によるリスク発症に関しては、従来、様々な疫学研究とともに、分子レベルあるいは細胞レベルでの多数の知見が報告されてきている。しかし、生体内では、どのような細胞が照射線に応答するのかという検証はほとんどなされていない。そこで、正常マウスに放射線照射し、大腸陰窩を腺管分離して、さらに陰窩を腺底部から腺開口部まで領域ごとにサンプリングして遺伝子発現を検討した。その結果、p21 mRNAは、腺開口部では恒常的に発現しており、腺底部ではX線照射と共に15倍程度に発現が上昇した。p53とcyclin D1は、腺底部で高値で腺開口部で低値であった。β-cateninレベルはほぼ一定であった。以上より、大腸陰窩では、腺底部の幹細胞領域でX線照射に対する応答があることが示唆された。

## P-087

## 血管内皮成長因子受容体阻害剤により誘発されたラットのブルナー腺病変の検討

## Brunner's Gland Lesions in Rats Induced by a Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor

○猪又 晃<sup>1)</sup>, 中野 今日子<sup>1)</sup>, 藤川 康浩<sup>1)</sup>, 園田 二郎<sup>1)</sup>, 早川 和宏<sup>2)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 関 由妃<sup>1)</sup>, 後藤 彩<sup>1)</sup>, Yvonne Van GESSEL<sup>3)</sup>, Sandeep AKARE<sup>3)</sup>, David HUTTO<sup>3)</sup>, 細川 暁<sup>1)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>エーザイ (株) 筑波安全性研究所, <sup>2)</sup> (株) サンプラネット 安全性研究ユニット, <sup>3)</sup> Drug Safety Andover, Eisai Co., Ltd.

近年, 血管内皮成長因子(VEGF)受容体阻害剤投与によりラットの十二指腸粘膜に増殖性病変がみられることが報告されている。また, ある VEGF 受容体阻害剤のラット慢性毒性試験においてみられた十二指腸病変を貫壁性浸潤を伴う粘膜上皮過形成を特徴とする増殖性病変として adenosia と診断し, 臨床試験を中断したとの報告がなされた (ESTP, Hannover, CD-ROM, 2009)。我々は, VEGF 受容体阻害剤である E7080 のラット 4, 13 及び 26 週間毒性試験において類似の十二指腸病変を経験し, その形成過程を詳細に検討した。4 週間試験では, 初期病変としてブルナー腺周囲における好中球を主体とする炎症細胞浸潤として観察され, 重度の例では十二指腸粘膜あるいは筋層に炎症が波及していた。13 週間試験では, ブルナー腺の炎症に対する二次的な反応性の過形成が十二指腸及び幽門部の粘膜上皮にみられた。ブルナー腺上皮は扁平化, 萎縮し, 部位によっては十二指腸クリプト上皮様の再生上皮によって置換されているのが認められた。26 週間試験では, さらに進行, 慢性化した炎症によってほぼすべてのブルナー腺はクリプト上皮によって置き換わり, 粘膜下織及び筋層に向かってのう胞状に拡張し, あたかも十二指腸粘膜が下方に増殖しているかのようにみえた。今回, 我々が行った VEGF 受容体阻害剤による十二指腸病変の経時的な観察によって, 本十二指腸病変はすでに報告されている悪性化を示唆する下方増殖を伴う増殖性変化とは異なり, ブルナー腺の炎症に続発する反応性過形成であることが明らかとなった。VEGF 受容体阻害剤の非臨床安全性試験において, 十二指腸病変を適切に評価するためには, ブルナー腺の詳細な病理観察が極めて重要である。本報告は, 薬物性変化を形態学的な観察だけでなく, 生物学的な反応, 病変の経時的な推移など, 時間軸を含め包括的に考察することが真の毒性評価において如何に重要であるかを示している。

## P-088

## 気管内注入による磁性ナノ粒子マグネタイトの体内動態及び排泄について

## Particokinetics and Extrapulmonary Translocation of Intratracheally Instilled Magnetite Nanoparticles

○多田 幸恵<sup>1)</sup>, 斉藤 育江<sup>1)</sup>, 矢野 範男<sup>1)</sup>, 高橋 博<sup>1)</sup>, 湯澤 勝廣<sup>1)</sup>, 安藤 弘<sup>1)</sup>, 久保 喜一<sup>1)</sup>, 長澤 明道<sup>1)</sup>, 大山 謙一<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター, <sup>2)</sup>東京農業大学

【背景】磁性ナノ粒子マグネタイトは, 磁気記録媒体, 磁性トナーなど様々な用途に利用され, 医療やバイオテクノロジー分野への応用展開が注目されている。しかしながら, その安全性に関する情報は限られており, 早急な安全性評価が求められる。我々は, これまでにマグネタイトをラットに気管内投与し, 急性影響及び慢性影響を検討し本学会で報告した。今回, Fischer 344 系ラットにマグネタイトを気管内投与し臓器内分布及び排泄について検討した。

【方法】10 週齢の F344/DuCrIj 雄ラット 30 匹に, 0 あるいは 15.0 mg/kg 体重のマグネタイトを, スプレー投与器を用いて経気道的に単回投与し, 投与後 1, 3, 7, 21 及び 50 日に各群 3 匹ずつを代謝ケージで 24 時間飼育し, 尿及び糞を採取した。その後麻酔下で腹大動脈より採血し, 肺, 肝臓, 腎臓及び脳を摘出した。分析用標本は冷凍保存し, 要時に分析前処理を行い, 硝酸加熱分解後, ICP-MS により鉄濃度を測定した。

【結果と考察】マグネタイトを気管内に投与したラットにおける臓器中の鉄濃度は, 投与後 1 日の肺で最高濃度を検出し, その後 7 日まで比較的速やかに減少し, 投与後 21 及び 50 日にピーク時のほぼ 3/1 の濃度でプラトーに推移した。肺でのマグネタイトの生物学的半減期は, 肺の鉄含量の経時変化から, ほぼ 7 日間であると推定された。血液, 肝臓, 腎臓及び脳においても, 投与後 1 日から 50 日まで鉄の濃度上昇が継続して認められた。体外への排泄は, 尿と比較し糞で多く認められ, 投与後 50 日においてもかなりの排泄が認められた。それに対し尿への排泄はごくわずかであった。解剖時の肉眼観察ではマグネタイト投与群のラットでリンパ節が灰黒色を呈し, 組織観察では当該リンパ節に黄褐色の顆粒を貪食したマクロファージの浸潤及び黄褐色顆粒の沈着が認められた。これらの顆粒はベルリン青染色(鉄染色)で青色を呈し, マグネタイトはリンパ節に移行したものと示唆された。

**P-089****フラーレンの気管内噴霧による肺発がん促進作用****Promotion Effects of Fullerene (C60) on Rat Lung Carcinogenesis**○深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>1,2)</sup>, 井上 義之<sup>3)</sup>, 高月 峰夫<sup>3)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名市大 院医 分子毒性, <sup>2)</sup>名市大 津田研, <sup>3)</sup>化評研

我々は、ナノ材料吸入曝露による肺発がんリスク短期評価法を開発し、カーボンナノチューブなどの肺発がんのリスク評価を行っている。被検物質としてフラーレン(C60)を用いた結果、C60を貪食したマクロファージが分泌するサイトカインが肺胞上皮細胞の増殖を促進したこと、酸化ストレスの上昇が観察された。上記の結果をふまえて本研究では、二段階肺発がん試験法を用いてC60の気管内噴霧による肺発がんプロモーション作用の有無を検索した。6週齢の雌雄F344ラットにそれぞれ0.2%DHPNを2週間飲水投与した後、氷砂糖溶液に分散させたC60を第4週から第24週まで1週間に1回の割合で気管内に噴霧した。1回の噴霧は、250 µg/mlまたは500 µg/mlの用量で、それぞれ0.5mlをマイクロスプレイヤーを用いて行った。第24週で屠殺剖検し、肺を病理組織学的に検索したところ、雌雄いずれも、C60は肺胞マクロファージに貪食されており、肺内での炎症性変化は弱かった。肺には、肺胞過形成、腺腫および腺癌が観察された。雄ラットにおける肺胞過形成の発生個数は、溶媒対照群での平均6.8個に対し、C60低濃度群、高濃度群で、それぞれ7.8個、9.6個と有意に増加しており、濃度依存性の促進作用が観察された。雌ラットにおける肺胞過形成の発生個数は、溶媒対照群での平均8.4個に対し、C60低濃度群、高濃度群でそれぞれ10.1個、12.3個と高濃度群で有意に増加し、濃度依存性の促進作用が観察された。雄雌とも腺腫および腺癌の発生個数は少なく、有意な差は見られなかった。以上の結果から、C60の気管内噴霧により、雄、雌ともに肺発がん促進作用が示唆された。

**P-090****カーボンブラックの気管内噴霧により誘発された肺胞過形成様病変****Alveolar Hyperplasia Like Lesions Induced by Intra Tracheal Spray of Carbon Black Particles**○二口 充<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>1,2)</sup>, 井上 義之<sup>3)</sup>, 高月 峰夫<sup>3)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名市大院医 分子毒性学分野, <sup>2)</sup>名市大 津田特任研究室, <sup>3)</sup>化学物質評価研究機構

タイヤのゴム補強剤や、プリンターのトナーとして使用されているカーボンブラックは、長期の吸入または反復吸入曝露した場合、ヒトの肺に障害を起こす報告があり、IARCではGroup2Bに分類され、ヒトに対する発がん性が示唆されている。我々は、ナノ材料吸入曝露肺発がんリスク短期評価法を開発し、カーボンナノチューブなどの気管内噴霧による肺発がんのリスク評価を行っている。これに関連して本研究では、カーボンブラック(Printex90)の吸入曝露による肺発がん性を肺発がん中期検索法を用いて検索した。6週齢の雌雄のF344ラットにそれぞれ0.2%DHPNを2週間飲水投与した後、氷砂糖溶液に分散させたカーボンブラックを第4週から第24週まで1週間に1回の割合で気管内に噴霧した。1回の噴霧は500ug/mlの用量で、それぞれ0.5mlをマイクロスプレイヤーを用いて行った。第24週で屠殺剖検し肺を病理組織学的に検索したところ、雌雄いずれも肺内ではリンパ球、好中球など炎症細胞浸潤は軽度であった。カーボンブラックはほとんどが肺胞マクロファージに貪食されており、集簇したマクロファージが多数観察された。マクロファージ周囲の肺胞上皮細胞は腫大し、マクロファージの周囲を取り囲むように肺胞過形成様の病変が観察された。この病変は、DHPNで誘発された肺胞過形成、肺腺腫および肺腺癌とは別の部位に観察された。DHPNで誘発された病変の平均発生個数は、カーボンブラックの気管内噴霧により有意に上昇しなかった。マクロファージ周囲の肺胞過形成様病変の平均発生個数はDHPN誘発肺病変の発生個数よりも多かった。また肺胞過形成様病変の発生個数は、DHPNの処置に関わらずほぼ同数であった。これらの結果から、マクロファージの周囲に発生した肺胞過形成様病変が腫瘍性病変であるかどうか、カーボンブラックの気管内噴霧による肺発がん性の評価に重要であることが示唆された。

**P-091\*****胸腔内投与による針状微粒子TISMOの影響****The Reactions to Potassium Octatitanate Fibers (TISMO) Administrated to Left Thoracic Cavity in A/J Female Mice**○横平 政直<sup>1)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 中野 裕子<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 岸 宗佑<sup>1)</sup>, 二宮 芙美子<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup><sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院

動物において腹膜における中皮腫発生モデルは多く存在するが、胸膜における中皮腫発生の報告例は少なく、動物モデルも確立されていない。当教室では、これまで細胞増殖能活性化による肺発がんpromotion作用を期待し、マウスにおいて左肺に虚脱性変化を誘発する検討を行った。この実験では雌性のA/JマウスにNNKを腹腔内投与後、左胸部を開胸し、左胸腔内に高分子ポリマー（吸湿剤）を直視下に注入した。高分子ポリマーが水分を吸収し体積を増すことで肺虚脱を誘発すると期待された。本実験からは片肺虚脱による対側肺腫瘍の有意な促進作用は示されなかったものの、高分子ポリマー粒子に対する中皮細胞の強い反応性増殖性変化が見られ、胸膜中皮腫モデルとしての応用が期待された。

次に、悪性中皮腫の原因であるアスベストに形状、大きさの類似した針状粒子であるTISMO（針状TiO微粒子）に着目し実験を行った。胸腔内にTISMO（針状TiO微粒子）およびマイクロサイズオーダーTiO粒子、ナノサイズオーダーTiO粒子をそれぞれ雌性A/Jマウスの各群に胸腔内投与し、実験開始21週目における胸膜の反応を比較検討した。その結果、針状粒子のTISMOにのみ胸膜の著明な肥厚性反応を誘発した。

さらに、TISMOによる胸膜悪性中皮腫の発生について検討するため、雌性A/Jマウスでの長期(52週)における胸膜の変化を検討した。病理組織像では強い肉芽性病変の中に異型を伴う中皮細胞が散見されるものの、明らかな胸膜悪性中皮腫の発生は確認できなかった。しかし、TISMOは胸腔のみに投与されたにも関わらず、肝臓や腎臓で針状粒子が病理組織学的に確認され、さらに肝臓では針状粒子の周囲で反応性の微小リンパ球浸潤巣の形成が認められた。本研究から、針状粒子により悪性中皮腫の発生を確認することはできなかったものの、針状粒子が胸膜から生体内へ侵入し全身へ散布されることの危険性が示唆された。

**P-092****多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の肺から胸腔内へ移行と中皮細胞の増殖****Multi-Walled Carbon Nanotubes Translocate into the Pleural Cavity and Cause Mesothelial Proliferation**○徐 結荷<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>2)</sup>, 清水 秀夫<sup>3)</sup>, David ALEXANDER<sup>1)</sup>, 深町 勝巳<sup>2)</sup>, 柳原 五吉<sup>4)</sup>, 酒々井 真澄<sup>2)</sup>, 菅野 純<sup>5)</sup>, 広瀬 明彦<sup>5)</sup>, 津田 洋幸<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学津田特任教授研究室, <sup>2)</sup>名古屋市立大学医学研究科分子毒性学教室, <sup>3)</sup>名古屋市立大学医学研究科共同研究室, <sup>4)</sup>安田女子大学薬学科, <sup>5)</sup>国立医薬品食品衛生研究所

MWCNTは腹腔に投与すると中皮腫を発生させるが、肺に投与した場合に胸腔へ移行して中皮増殖病変を発生させるかについて明らかではない。二種類のMWCNTとアスベスト(crocidolite)を、9日間に5回気管より肺内に噴霧し、胸腔内への移行と中皮増殖病変の発生への関与について解析した。結果：1) 投与粒子は胸腔内に移行し、マクロファージ内に検出された；2) 臓側中皮細胞の増殖病変が見出されたが病変部に投与粒子はなかった；3) 胸腔には炎症細胞の浸潤があり、マクロファージの比率は有意に上昇した；4) 縦膈リンパ節内にも投与した粒子が見られた；5) 胸膜を直接透過する像は見つからなかった。以上から、粒子はリンパ流を経て胸腔に達し、肺内炎症に加え胸腔内炎症によって臓側中皮の増殖を誘発したと考えられた。

**P-093****ラットにおける多層カーボンナノチューブの発がん性に対して製品レベルの物理化学的特性が及ぼす影響****Influence of the Product Level Physicochemical Property on the Carcinogenicity of Multi-Wall Carbon Nanotube in Rats**○坂本 義光<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 前野 智和<sup>1)</sup>, 西村 哲治<sup>3)</sup>, 広瀬 明彦<sup>4)</sup>, 大山 謙一<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>2)</sup><sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター 環境保健部, <sup>2)</sup>東京都健康安全研究センター 医薬品部, <sup>3)</sup>国立衛研 生活衛生化学部, <sup>4)</sup>国立衛研 総合評価

多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の陰嚢内及び腹腔内投与によりラットに中皮腫が誘発されることを報告したが、その後p53欠損マウスにおけるものを除いて、同様の報告がない。その理由のひとつには、繊維サイズなどMWCNTの性状の影響が考えられている。今回は、性状の異なる5種のMWCNTのラット中皮腫誘発性を比較検討した。動物は、F344系雄性ラット10週齢を用いた。MWCNTは従来使用しているMWNT-7 (M-CNT, 長さ1-9 μm 74.3%, > 10 μm 25%, 径50-80 nm 97.2%)に加えて、N社(N-CNT, 長さ1-9 μm 79.1%, > 10 μm 21%, 径50-80 nm 94.8%), W社(2種, WL-CNT長さ0.5-10 μm, 径85-200 nm及びWS-CNT長さ0.5-2 μm, 径40-70nm), さらにT社(N-CNT, 長さ10-100 μm, 径20-100 nm)の計5種のMWCNTを2%CMCに懸濁し、1 mg/kg体重の用量で、各群12匹に腹腔内単回投与した。動物は、投与後55週間を目処に飼育した。WL-CNTでは投与後26-43週に全例、M-CNTでは、32-50週の死亡例(4/12)と瀕死例(7/12)、N-CNTでは、39-53週の死亡例(5/10)と瀕死例(2/10)を解剖した。WS-CNTおよびT-CNTでは全例が55週まで生存した。投与後55週目に、各群の生存例(M-CNT 1/12, N-CNT 3/10, WS-CNT及びT-CNT全例)を屠殺、解剖した。M-CNT, N-CNT及びWL-CNTでは、死亡及び瀕死例を含む全例で中皮腫に特徴的な腫瘍結節形成と出血性腹水を認めた。WS-CNT及びT-CNTでは、腫瘍結節や出血性腹水を認めなかった。以上の結果より、MWCNT繊維サイズはその中皮腫誘発性における重要な因子のひとつと考えられ、今後は中皮腫誘発性に関して報告されている物性の影響と影響の詳細についてさらに検討する予定である。

**P-094\*****DHPN誘発肺腫瘍への慢性炎症の影響における系統差—F344ラットおよびWistar-Hannoverラットの検討—****The Strain Difference for the Effect of Chronic Inflammation to Lung Carcinogenesis in F344 and Wistar-Hannover Rats**○中野 裕子<sup>1)</sup>, 横平 政直<sup>1)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 岸 宗佑<sup>1)</sup>, 二宮 芙美子<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>1,2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup><sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院

Quartz粒子を気管内投与(i.t.)することにより、ラットに持続的な慢性気管支肺炎をきたすことはすでに知られており、我々は肺発がん過程での慢性炎症の影響を検討してきた。今回我々は、F344ラットとWistar-Hannoverラットにおいてquartz i.t.による慢性炎症が肺腫瘍形成にどのように影響を及ぼすのかについて検討を行った。

6週齢の雄のF344ラット及びWistar-Hannoverラットを用い、実験開始から2週間、DHPNを飲水投与し、その後、4週目に2 mg quartz/0.2ml salineのi.t.を行った。25週目に採血および気管支肺胞洗浄液(BALF)の採取を行った後に屠殺剖検した。病理学組織学的検討では、肺の各葉の組織切片を作成し、腫瘍の病理組織学的分類とともに腫瘍数のカウントと面積の測定を行った。

血液学的データでは、quartzによる影響は明らかではなかったが、BALFの細胞分画では、quartz i.t.群において、F344ラットでは白血球数が有意に増加し、Wistar-Hannoverラットにおいても増加傾向を示した。また、好中球、リンパ球、単球などについても増加傾向がみられた。病理組織学的な炎症所見ではquartz i.t.群で肺実質に強い炎症細胞浸潤がみられ、さらにF344ラットはWistar-Hannoverラットに比べ、より炎症が強い傾向であった。腫瘍性病変についての病理組織学的検討では、肺胞上皮過形成、腺腫の発生が認められ、両系統ともquartz i.t.群において、腫瘍数、面積ともに有意な差は見られなかったものの、面積において増加傾向を示していた。

以上の結果より、F344ラットならびにWistar-Hannoverラットにおいて、quartz i.t.による炎症性反応はF344ラットがより強く、さらに両系統とも肺腫瘍へのプロモーション作用の可能性が示唆された。

## P-095

## TSOD マウスの4-nitroquinoline 1-oxide 誘発肺発癌感受性の検討

## 4-Nitroquinoline 1-Oxide Induced Pulmonary Tumorigenesis in TSOD Mice

○久野 壽也<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>1,2)</sup>, 廣瀬 善信<sup>1)</sup>, 原 明<sup>1)</sup><sup>1)</sup>岐阜大学 大学院医学研究科 腫瘍病理, <sup>2)</sup>東海細胞研究所

【目的】肥満、高脂血症、糖尿病状態はいくつかの臓器で発癌に対して促進的に働くことが報告されているが、肺発癌での報告は乏しい。ddyマウスは4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) に対して発がん感受性があり、皮下投与により肺腫瘍が多発する。また、この肺腫瘍は、glycerolにより promote されることが報告されている (Jpn J Cancer Res, 1986)。ddyマウスをバックグラウンドにした Tsumura Suzuki Obese Diabetes (TSOD) マウスは肥満、高脂血症、糖尿病を発症することから、本研究ではこのマウスを用いて4-NQO に対する肺腫瘍感受性を検討することとした。【方法】6週齢雄性 TSOD マウスと遺伝的背景は同じで肥満などを発症しない TSNO マウスに対し 10 mg/kg bw の4-NQO をコレステロール、olive oil と conjugate して皮下投与した(それぞれ第1、2群)。対照群として TSOD マウスと TSNO マウスのそれぞれに生理食塩水を投与した群を設けた(それぞれ第3、4群)。4-NQO 投与30週時に全匹の解剖を行い、肺を摘出後、病理組織学的解析を行った。【結果】解剖時の体重、肝臓、腎臓、性腺周囲脂肪重量、血清トリグリセリド値、総コレステロール値、遊離脂肪酸値は TSOD が TSNO に対して有意に増加していたが、4-NQO 投与による変化は血清遊離脂肪酸値のみに見られ、TSOD マウスで4-NQO 投与による遊離脂肪酸値低下を認めた。肺腫瘍の発生頻度と1匹あたりの腫瘍個数は第1群: 15% (3/20) および  $0.15 \pm 0.37$ 、第2群: 69% (11/16) および  $0.88 \pm 0.72$  であり、いずれも第2群が有意 ( $p < 0.003$ ) に高かった。第3、4群の肺腫瘍発生率、1匹あたりの腫瘍個数はいずれも 8% (1/13)、 $0.08 \pm 0.28$  であった。【考察】TSOD と比較して TSNO は4-NQO 誘発肺発癌に感受性が高く、肥満、高脂血症、糖尿病状態が肺腫瘍の危険因子と判断する証左は得られなかった。

## P-096\*

## ラック色素に含まれる血漿ヒアルロンタン結合蛋白質 (PHBP) の阻害剤であるラッカイン酸が甲状腺被膜内浸潤がんを抑制する

## Laccaic Acid in Lac Color Targets Plasma Hyaluronan-Binding Protein (PHBP) and Inhibits Induction of Thyroid Capsular Invasive Carcinomas in Rats

○剣持 明<sup>1,2)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 蓮見 恵司<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医学科 獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>東京農工大学 農学部 応用生物学科 発酵

【目的】我々は昨年の本学会で、PHBP 阻害作用のあるカイガラムシ由来赤色素のラック色素 (LC) が、ラット甲状腺二段階発がんモデルで、抗甲状腺作用のあるスルファジメトキシ (SDM) の発がん促進により誘発される被膜内浸潤がんを主に浸潤巣形成初期で抑制することを報告した。それは、LC の主成分であるラッカイン酸 (LA) の主薬理作用である PHBP 依存性組織プロテオリシス抑制に引き続く、炎症反応や血管新生の抑制に起因することを見出した。本研究では、LA による被膜浸潤がん抑制作用の直接的証拠を得るため、イソ型の LA-A (LC 中 LA の 90% 程度) ないし LA-B (LC 中 LA の 10% 未満) の修飾作用を検討した。【方法】発がん促進時期での 1500 ppm SDM の飲水投与と共に、8週間 LA-A ないし LA-B (3 mg/kg 体重) を週に3回の頻度で尾静脈内投与する群と、PHBP 阻害作用を介さず組織線溶系阻害を示す 3,3'-diindolylmethane (DIM) の 200 ppm 混餌投与群を設け、被膜内浸潤がんの形成に対する抑制の有無を SDM 単独群との比較で検討した。【結果】DIM 群では体重が増加して甲状腺の絶対・相対重量が低下したが、両 LA 群ではこれらは変動しなかった。細胞外マトリックス蛋白質の Tenascin-C (TN-C) 陽性初期浸潤巣の検索により、DIM 群では発生数、総面積、浸潤巣中の TN-C 陽性間質領域の割合が低下した。LA-A と LA-B の両群では TN-C 陽性巣の発生数及び面積が有意ではないものの低下し、LA-B 群では TN-C 陽性間質領域の割合が低下した。LA-B 群のみで浸潤がんでの Phbp 及びその下流の Plg, Plat, Mmp9 の mRNA 発現が低下した。血清中 TSH は DIM 群では軽度低下したが、LA-A と LA-B の両群では変動しなかった。【考察】LC の被膜内浸潤がんに対する抑制作用は主に LA-B の PHBP 阻害作用による可能性が示唆された。DIM 投与により生じた血清中 TSH の抑制は軽度であることから、被膜内浸潤がん抑制には PHBP 非依存的な組織線溶系の阻害も有効であることが示唆された。

**P-097\*****ラットを用いた glycidol と 3-MCPD 及びこれらのエステル化合物の 28 日間反復投与試験****A 28-Day Repeated Dose Study of Glycidol, 3-MCPD and Associated Esters in Rats**○大波 冴子<sup>1)</sup>, Young-Man CHO<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 堀端 克良<sup>2)</sup>, 本間 正充<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部, <sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

glycidol はヒトに発癌性があるとみなされており、3-monochloropropane-1,2-diol(3-MCPD)はげっ歯類に発癌性があると考えられている。これらのエステル化合物は食品の製造過程で副産物として発生し、多くの食物やその原料に含まれている。しかし、その毒性に関する報告はほとんど無い。そこで我々はこれらの物質のラットへの影響を遺伝毒性学的及び病理組織学的に検討した。6週齢のF344 *gpt* delta ラットに、glycidol (雌雄、800 ppm、飲水投与)と3-MCPD (雄、40 mg/kg、週5回強制経口投与)及びこれらのエステル化合物(同等のモル濃度の glycidol oleate ester, glycidol linoleate ester, 3MCPD palmitate diester, 3MCPD palmitate monoester, 3MCPD oleate diester)を28日間反復投与した。*in vivo*遺伝毒性学的検討として、*Pig-A* 遺伝子突然変異試験は被験物質投与前、投与2週及び4週後に血液サンプルを採取し、CD59陰性赤血球の発生率を用いて評価した。小核試験は最終解剖時に骨髓細胞を採取し、小核の発生率を調べた。腎臓、肝臓、脾臓及び精巣(3-MCPDのみ)について、病理組織学的検討を行った。*Pig-A* 遺伝子突然変異試験及び小核試験の結果は、群間の差は認めなかったが、腎臓の相対臓器重量は、対照群と比べglycidolと3-MCPD及び3-MCPDの全エステル化合物投与群で有意な増加が認められた。病理組織学的解析においては、腎臓を含め被験物質の投与による明らかな変化は認めなかった。以上より、本実験において、glycidol と3-MCPD及びエステル化合物は組織変化を伴わない腎臓重量増加を示すが、造血細胞における遺伝毒性は示さなかった。

**P-098\*****発がん標的性の異なる発がん物質のラットに対する28日間投与時の各標的臓器でのラット腎発がん物質反応指標の変動****Application of Renal Carcinogen-Responding Markers to Other Carcinogenic Target Organs in Rats Treated with Carcinogens Targeting Other Organs for 28 Days**○谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 赤根 弘敏<sup>1)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

【背景及び目的】腎発がん物質の投与初期より、尿細管上皮細胞に細胞周期異常を反映してしばしば出現する巨大核は、発がん早期メカニズムへの関与が近年示唆されている。これまでに我々は、ラットへの腎発がん物質28日間投与と例での検索により、巨大核誘発性を問わず腎発がん物質に共通して、TUNEL陽性アポトーシスの増加や、細胞増殖指標のMCM3やKi-67、二本鎖DNA切断に機能して細胞増殖に関与するTopoisomerase II  $\alpha$ 、プロテアソーム分解により種々の機能に関与するUbiquitin Dの陽性細胞の増加を見出した。今回、これらを発がん指標候補として、発がん標的性が異なる発がん物質の短期間投与時の反応性を検討した。【方法】肝臓、甲状腺、膀胱を標的とした発がん物質の発がん・発がん促進用量の28日間経口投与実験を行った。発がん物質として肝臓ではthioacetamide(TAA)、fenbendazole(FB)、piperonyl butoxide(PBO)、methyleugenol(MEG)、甲状腺ではsulfadimethoxine(SDM)、膀胱ではphenylethyl isothiocyanate(PEITC)を用い、発がん陰性対照として、肝臓ではacetaminophenと $\alpha$ -naphthyl isothiocyanateの毒性用量、甲状腺及び膀胱では、遺伝毒性非発がん物質であるcaprolactamの発がん性の知られていない最大用量を設定した。【結果】MCM3とKi-67は、肝臓ではTAA、FB、MEGで無処置ないし発がん陰性対照群に比して陽性細胞が増加し、SDMとPEITCもそれぞれ甲状腺、膀胱で両対照群に対して陽性細胞が増加した。これらの増殖活性の高い発がん物質は、SDMでアポトーシス数増加が有意でなかった以外、臓器の別なくTopoisomerase II  $\alpha$ とUbiquitin Dの陽性細胞数、アポトーシス数が両対照群に比して増加した。増殖指標が変動しなかったPBOは、他の指標候補も変動しなかった。【考察】投与後28日目まで増殖活性が高い発がん物質では、アポトーシスやおそらく細胞周期の亢進に伴うと想定されるプロテアソーム分解も同時に亢進し、細胞周期機構の一部が破綻しながら増殖亢進する可能性が示唆された。

## P-099\* ラット28日間反復投与時の肝発がん物質に反応する細胞周期関連分子の発現特性

### Expression Characteristics of Cell Cycle-Related Molecules in the Liver of Rats Treated with Hepatocarcinogens for 28 Days

○八舟 宏典<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, Liyun WANG<sup>1)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

【目的】肝発がん物質の実験動物への反復投与により、肝細胞に細胞周期異常を反映した巨大核の出現する場合があります。近年、巨大核出現のメカニズムに染色体の不安定化や更に発がんに至る道筋が想定されている。本研究では、肝発がん物質に反応する早期指標探索を目的として、巨大核を伴う肝発がん物質をラットに反復投与した際の細胞周期関連分子の発現特性を明らかにした。【方法】6週齢雄F344ラットに、肝発がん物質の発がん用量ないし非発がん物質の毒性用量を28日間反復経口投与した。巨大核誘発性肝発がん物質としてthioacetamide (TAA), fenbendazole, piperonyl butoxide, methyleugenolを用いた。無処置対照の他、巨大核を誘発しない非発がん物質としてacetaminophen,  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanateを用いた。TAAを投与したラットの肝臓についてマイクロアレイ及びreal-time RT-PCR解析を行い、発現増加遺伝子プロファイルを元に肝臓での細胞周期関連分子の免疫染色を実施し、陽性細胞率を定量解析した。【結果】細胞増殖指標のKi-67及びG2/M期チェックポイント分子のp-Wee1は肝発がん物質に特異的でなかったが、同じくG2/M期に機能しM期に進行に関わるCdc2は無処置対照や非発がん物質に比して多くの肝発がん物質で特異的に陽性細胞率が増加した。M期分子であるAurora B, p-Histone H3, Incenp, HP1  $\alpha$ は多くの肝発がん物質で陽性細胞率が増加した。G1/S期チェックポイントに機能するCDK阻害因子であるp16, p21, p27のうち、p21は発がん物質群に特異的に陽性細胞率が増加した。【考察】細胞増殖性やG2/M期チェックポイント分子のうち、Cdc2を除いて肝発がん物質を分離できなかった。一方、M期関連分子やG1期で細胞周期停止に機能するp21が反応性を示したことから、発がん物質投与によりM期に留まる細胞が増加し、M期の障害から分裂期後チェックポイントにより細胞周期の停止する可能性が示唆された。以上、Cdc2, M期関連分子及びp21が肝発がん物質の早期指標候補となる可能性が示唆された。

## P-100\* モモ樹脂のラットを用いた90日間反復投与毒性試験

### Rat 90-Day Repeated Oral Toxicity Study of Peach Gum

○土井 悠子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 今井 則夫<sup>1)</sup>, 勝呂 蘭子<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(株) DIMS医科学研究所, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所

【目的】モモ樹脂はモモの樹脂成分を分離して得られた多糖類を主成分とするもので、増粘安定剤として既存添加物に指定されている。今回、モモ樹脂の安全性を確認する目的でラットに90日間混餌投与し、その毒性影響を検討した。【方法】5週齢のF344系ラット雌雄各群10匹に、モモ樹脂を飼料中濃度0、0.5、1.5及び5.0%で90日間混餌投与した。投与期間中は毎日1回の一般状態の観察を行い、週1回体重、摂餌量及び摂水量を測定した。投与最終週に尿検査及び眼科学的検査を行い、投与期間終了後、腹部大動脈より採血し、血液学的検査及び血液生化学的検査を行った。全動物について剖検し、器官重量の測定を行った。また、対照群と最高用量群の雌雄については、全身諸器官・組織の詳細な病理組織学的検査を実施した。【結果】投与期間中、雌雄いずれの群においても死亡動物は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び摂水量にモモ樹脂投与の影響はみられなかった。血液生化学的検査では、雄の5.0%群において尿素窒素の有意な高値が認められたが、わずかな変動であり、病理組織学的検査においても異常はみられなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。器官重量では、雄の5.0%群において精巢の相対重量の有意な高値が認められたが、病理組織学的検査では形態学的な異常は認められなかった。その他、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、肉眼的病理学検査及び病理組織学的検査においてモモ樹脂の投与に起因すると考えられる毒性学的に意義のある変化はみられなかった。【結論】以上より、飼料中濃度0%、0.5%、1.5%及び5.0%のモモ樹脂をF344系雌雄ラットに90日間反復投与した結果、本試験条件下における無毒性量(NOEL)は雌雄とも5.0%群(雄では2920 mg/kg/day、雌では3465 mg/kg/day)と判断した。



**P-101\*****リン酸一水素マグネシウムに関するラットを用いた90日間反復投与毒性試験****A 90 day Feeding Toxicity Study of Magnesium Hydrogen Phosphate (MgHPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O) in Sprague-Dawley Rats**○沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 中島 弘尚<sup>1)</sup>, 玉野 静光<sup>1)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>, 高橋 祐次<sup>2)</sup>, 菅野 純<sup>2)</sup><sup>1)</sup>株式会社DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

リン酸一水素マグネシウムは、米国ではGRAS物質に分類され、食品添加物として食品全般に使用が認められ、使用量も制限されていない。またEUでは、乳児用調整乳を除いて使用は制限されていない。しかしながら、リン酸一水素マグネシウムの動物を用いた安全性試験の報告はなされていない。

今回、リン酸一水素マグネシウムの反復投与による毒性影響を検索する目的で、飼料中0%, 0.5%, 1.5%, 5.0%の濃度でCrI:CD (SD)系ラットの雌雄各10匹に90日間投与した。

投与期間中に死亡動物はみられず、経過期間中の一般状態、体重、摂餌量、摂水量のほか、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼病理学的検査、器官重量および病理組織学的検査において被験物質に起因すると考えられる毒性学的変化は認められなかった。

以上より、無毒性量(NOEL)は雌雄ともに5.0% (雄では3045 mg/kg/day、雌では3702 mg/kg/day) 以上であると判断した。

(厚生労働省食品・添加物等試験検査費による)

**P-102\*****ラットがん原性試験を実施せずにがん原性の評価は可能か—医薬品の添付文書におけるがん原性試験成績の記載からの検討—****Can a Carcinogenicity of a Pharmaceutical be Predicted without a Rat 2-Year Carcinogenicity Study?**○野中 瑞穂<sup>1)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1)</sup>, 甘粕 晃平<sup>1)</sup>, 笛木 修<sup>1)</sup>, 小野寺 博志<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 中江 大<sup>3)</sup><sup>1)</sup> (独) 医薬品医療機器総合機構, <sup>2)</sup> 国立医薬品食品衛生研究所, <sup>3)</sup> 東京都健康安全研究センター

最近、米国より、未承認の医薬品を含む182の医薬品に関するレトロスペクティブな解析に基づき、ラット長期反復投与毒性試験で発がん関連病変(肥大、過形成、変異細胞巣)が認められず、かつ遺伝毒性及びホルモン作用が陰性であった医薬品のうち、ラット2年間がん原性試験成績が陰性であった医薬品は62/76 (82%)であったことが報告された。それを根拠としてラット長期反復投与毒性試験における発がん関連病変、遺伝毒性試験成績及びホルモン作用に関する情報に基づき、がん原性がないことが概ね予測可能であり、さらにTgマウスを用いた6ヵ月間のがん原性試験を実施することにより、ラット2年間がん原性試験を省略しても、がん原性の評価が可能であるとの仮説が提唱された(Toxicol. Pathol. 39, 716-744, 2011)。我々は、以上の報告を踏まえて、本邦で承認されている医薬品の添付文書のデータベースを用いて、添付文書にラットがん原性試験成績が記載されている医薬品について、がん原性試験成績と、ラット反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験成績との関連性を調査した。また、ラット6又は12ヵ月間反復投与毒性試験では認められず、2年間がん原性試験で認められた非腫瘍性病変についても添付文書の記載を基に調査した。調査の結果、ラット長期反復投与毒性試験で発がん関連病変が認められず、遺伝毒性及びホルモン作用が陰性であったものの、ラット2年間がん原性試験においてがん原性が認められた医薬品が見出された。また、反復投与毒性試験では認められなかったが、2年間がん原性試験で認められた非腫瘍性病変として、網膜変性・萎縮、心臓肥大・拡張及び腎梗塞などが見出された。以上の結果より、ラット2年間がん原性試験成績には、6又は12ヵ月間反復投与毒性試験成績から予測できない所見も含まれていた。従って、ラット2年間がん原性試験を医薬品のがん原性のリスク評価に際して省略できる場合の条件については、更なる検討が必要であると考えられた。

## P-103

## 2,4-ペンタンジオンの13週及び104週吸入暴露によるラットの鼻腔病変

## Nasal Lesion in Rats Exposed to 2,4-Pentanedione for 13-Weeks and 104-Weeks

○梅田 ゆみ<sup>1)</sup>, 高信 健司<sup>1)</sup>, 妹尾 英樹<sup>1)</sup>, 片桐 卓<sup>1)</sup>, 相磯 成敏<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>2)</sup>, 福島 昭治<sup>1)</sup><sup>1)</sup>中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター, <sup>2)</sup>前中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

2,4-ペンタンジオンは、触媒(金属キレート)溶剤合成中間原料、接着剤、メッキ、燃料添加剤等に使用されており、2,4-ペンタンジオンをラットに短期間吸入暴露すると鼻腔粘膜に炎症や壊死性病変を引き起こすことが報告されている。今回我々は2,4-ペンタンジオンの13週間および104週間吸入暴露によるラットの鼻腔への影響について報告する。【材料・方法】13週間試験は、雌雄各10匹/群(6週齢)のF344ラットを用いて、投与群5群と対照群1群の構成で行われた。2,4-ペンタンジオンの投与は、雌雄とも25、50、100、200及び400 ppmの濃度で1日6時間、週5日間で、13週間全身暴露を行った。104週間試験は、雌雄各50匹/群のF344ラット(6週齢)を用いて、投与群3群と対照群1群の構成で行われ、被験物質の投与は雌雄とも100、200及び400 ppmの濃度で1日6時間、週5日間で、104週間全身暴露を行った。鼻腔は10%緩衝ホルマリン液で固定し、脱灰後3箇所切り出し、常法に従って光顕標本を作製し病理組織学的に検索した。

【結果】13週間試験では、400 ppm群の雄の鼻腔に呼吸上皮の扁平上皮化生が認められた。特に呼吸上皮の中でも、線毛を持った円柱上皮は移行上皮様変化を示していた。104週間試験では、鼻腔腫瘍の発生増加はみられなかった。非腫瘍性病変では、移行上皮過形成が雄の400ppm群で増加し、雌でも少数例に200及び400 ppm群で認められた。また、呼吸上皮の扁平上皮化生と、炎症、及び嗅上皮の萎縮の発生増加が雌雄の200及び400 ppm群で認められた。

【まとめ】2,4-ペンタンジオンの13週間吸入暴露により鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生等の変化がみられ、104週間の吸入暴露により移行上皮過形成を示した。13週間暴露によりみられた呼吸上皮の扁平上皮化生は暴露期間を延長しても腫瘍への進展はみられなかった。(本試験は厚生労働省の委託により実施した)

## P-104

## アクリルアミドのシリアンハムスターにおける78週間経口投与毒性試験

## A Chronic Toxicity Study of Acrylamide in Hamsters

○今井 俊夫<sup>1)</sup>, 早川 拓也<sup>2)</sup>, 菅野 和夫<sup>3)</sup>, 石井 雅己<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>4)</sup><sup>1)</sup>国立がん研究センター 研究所 動物実験支援施設, <sup>2)</sup>国立がん研究センター 研究所 がん予防研究分野, <sup>3)</sup>株式会社組織科学研究所 病理部, <sup>4)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター

【目的】アクリルアミド(AA)は種々の遺伝毒性試験で陽性を示し、ラットでは甲状腺、乳腺及び腹膜中皮を含む諸臓器組織に、マウスでは肺に腫瘍を誘発する。ヒトに関しては、食品から摂取されるAAの発がん性について種々の疫学データが示されているが一定の結論は得られていない。また、職業暴露については膀胱がんとの関連性が否定できないとする報告がある。今回、*N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amineに対し膀胱発がん感受性を示すハムスターを用いて、AAの78週間投与毒性試験を行った。【方法】雌雄の6週齢シリアンハムスター各90匹を3群に分け、0(対照)、10及び20 mg/kg体重の用量でAAを飲水に混じり78週間投与した。投与終了時、イソフルラン麻酔下で脱血により安楽殺した後に剖検し、常法にて全身諸臓器のパラフィン切片を作製、HE染色を行い、病理組織学的に検索した。途中死亡/切迫屠殺例についても同様に検索した。【結果】実験終了時における生存率は、雄の0、10及び20 mg/kg群で90、83及び67%、雌では77、63及び30%であった。膀胱において、ラ氏島腺腫/がんは各群に高頻度でみられたが、膀胱由来の腫瘍については10 mg/kg群の雌1例に腺がんが認められたのみであった。一方、前胃における乳頭腫/扁平上皮がんの発生率は雌雄の対照群における7及び4%に対し、20 mg/kgでは30及び58%と増加した( $p < 0.05$ ,  $0.001$ )。対照群の盲腸には増殖性病変が認められなかったが、雌の10及び20 mg/kg群の各1例には腺がんがみられた。肺においてもAA投与群で腺腫/腺がんの増加傾向がみられた。【考察】AAの長期投与によりハムスターの前胃に発がん性がみられ、盲腸及び肺では腫瘍性病変の発生が増加する傾向がみられたが統計学的有意差はなかった。従って、AAの発がん性に関し、ハムスターにおいては、ラット及びマウスと標的性が一部異なることが示された。今後の課題として、前胃における発がん性に遺伝毒性が関与しているか否か、更に発がん標的臓器に種差がみられた原因について明らかにする必要がある。

**P-105\*****塩酸セミカルバジドの混餌投与によるB6C3F<sub>1</sub>マウスの発がん性の検討****A Carcinogenicity Study of Semicarbazide Hydrochloride Administered in the Diet to B6C3F<sub>1</sub> Mice**○Young-Man CHO<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 大波 冴子<sup>1)</sup>, 高見 成昭<sup>1)</sup>, 今井 俊夫<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター, <sup>3)</sup>国立がんセンター研究所 実験動物支援施設

【目的】セミカルバジド(SEM)は瓶詰のパッキン製造過程において発泡剤として使用されるアゾジカルボンアミドの熱分解物質で、ベビーフードなどの瓶詰食品中から検出されている。SEMはコラーゲンやエラスチンの架橋形成に関わる酵素を阻害するラチロゲンの一種として知られ、骨・軟骨の形成異常や動脈中膜障害を引き起こすことが知られている。マウスの血管及び肺において弱い発がん性が報告されているものの情報が乏しいことから、B6C3F<sub>1</sub>マウスにおけるSEMのがん原性を検討した。【材料と方法】6週齢の雌雄B6C3F<sub>1</sub>マウスに塩酸SEMを0、10、50及び250 ppm濃度で78週間混餌投与を行った。投与終了後、屠殺解剖し、腫瘍性病変の発生を病理組織学的に検討した。【結果】SEMの投与によるマウスの体重及び摂餌量に対する影響は認められなかったが、雄250 ppm群において死亡例の有意な増加が認められ、12例中8例で胸腔内の出血が認められた。心臓の絶対及び相対重量が対照群に比較して雄の250 ppm群で有意に増加した。後肢膝関節部において、雄に50、250 ppm及び雌250 ppm群で骨形成の異常が認められた。病理組織学的観察では雄の250 ppm群で骨関節症及び膝蓋骨の肥厚、胸部大動脈の血管壁の肥厚、弾性板の減少、断裂及び消失が有意に高頻度で認められた。対照群及び250 ppm群で種々の増殖性病変が認められたが、SEMによる発生率の変化は認められなかった。【結論】SEMはB6C3F<sub>1</sub>マウスにおいて発がん性は認められなかったが、骨、軟骨及び血管で特有の病変を誘発した。

**P-106****Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットの104週間飼育時の背景データ****Background Data for Carcinogenicity Studies in RccHan<sup>TM</sup>:WIST Rats**

○楠岡 修, 星谷 達, 山口 裕子, 中村 厚, 岡村 俊也, 岡崎 修三, 田村 一利

(株)ボゾリサーチセンター

【緒言】Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットは、従来のWistar Hannover系ラットの長所を維持し、その短所を排した系統である。今回我々は、本系統の動物を用いたがん原性試験への利用を目的として、104週間無処置飼育時のデータを収集したので報告する。【方法】動物は4週齢で入手し、2週間の検疫・馴化後に雌雄各100匹を固形又は粉末飼料(CR-LPF、放射線滅菌、オリエンタル酵母)の2群に配し、温度23 ± 3℃、相対湿度50 ± 20%、換気回数10 ~ 15回/時間、照明1日12時間に制御された飼育室でステンレス製網ケージに個別収容し、飼料及び水道水を自由摂取させ104週間飼育した。実験期間中は一般状態観察(毎日)、体重及び摂餌量測定(1回/1~2週)並びに眼科学検査(4、13、26週及び12、18、24箇月)を実施した。104週間の実験終了時に血液学検査用に採血した後、病理検査に供した。得られたデータはSD [CrI:CD (SD)] ラット及びF344 (F344/DuCrI:CrIj) ラットと比較した。【結果】生存率は、雄で固形及び粉末飼料群ともにSDとF344の中間値、雌で固形及び粉末飼料群ともにSDより高値でF344と同程度、体重と摂餌量は、雌雄ともにSDより低値、F344より高値で推移、眼科学検査では、雌雄ともに限局性角膜混濁がSDより高頻度、血液学検査では、雌雄ともに白血球数がSDより低値でF344と同程度であった。剖検では、雌雄で下垂体結節、雄で腎臓の表面顆粒状、大型化及び退色、雌で胸腺の結節、皮下結節及び子宮ポリープが高頻度に見られた。組織学検査では、雌雄ともに肝細胞腺腫がSD及びF344より低頻度、下垂体前葉腺腫及び雌乳腺の腺癌及び線維腺腫がSDより低頻度でF344より高頻度、胸腺腫がSD及びF344より高頻度であった。なお、本学会では、非腫瘍性病変の検査結果も加えて報告する。

**P-107\*****Wistar-Hannover系ラットの長期飼育基礎データ収集****Long Term Husbandry in House Background Data of Wistar-Hannover Rats**

○三好 征司, 畠山 洋文, 武井 由弘, 渡辺 純, 大石 久仁彦, 柴野 隆司, 小泉 治子, 渡辺 満利, 下井 昭仁

(株) イナリサーチ

【背景・目的】Sprague-Dawley (SD)系ラットに代わる系統として着目されているWistar-Hannover系ラットを2年間無処置飼育し、基礎データを収集したので報告する。また、得られた結果をSD系ラットと比較した。【材料・方法】6週齢のRccHan™:WIST ((株)日本医科学動物資材研究所)雌雄各40匹を2年間無処置飼育し、一般症状、体重測定を実施した。また、2年剖検時に雌雄各生存動物を屠殺し、器官重量及び病理検査を実施した。比較対照のため、CrI:CD (SD) (日本チャールズ・リバー株式会社)も同様に検査した。【結果・考察】生存率はRccHan™:WISTの雄で67.5%、雌で65.0%、CrI:CD (SD)の雄で32.7%、雌で45.5%といずれもWistar-Hannover系ラットで高い値を示した。SD系ラットに比較し、飼育期間中の体重増加は緩やかで、2年間の飼育期間中の腫瘍発生はWistar-Hannover系ラットで頻度が低く発生週齢も遅かった。肉眼所見では腫瘍性の病変として下垂体、皮下、小脳、卵巣などに腫瘍がみられ、その他慢性進行性腎症などSD系ラットで観察される変化がみられた。器官重量はいずれの器官もWistar-Hannover系ラットで低値であった。現在病理組織学的検査を実施中であり、発表では病理検査も含めて本系統の特徴について解析を加える予定である。

**P-108\*****若週齢 Sprague-Dawley系ラットにおける自然発生性腫瘍及び前癌病変の発現状況****Natural Occurrence of Neoplastic and Preneoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats**

○鈴木 勇, 池崎 信一郎, 高木 みづほ, 工藤 佳代子, 松島 圭太, 山川 誠己, 田村 一利

(株) ボゾリサーチセンター 病理部

【はじめに】我々は以前、若週齢のSprague-Dawley系ラットの自然発生性の腫瘍の発現状況について報告した<sup>1)</sup>。今回、本系統のラットの最近の腫瘍の発現状況に加え、前癌病変の発現状況について調査した。【材料と方法】対象動物は日本チャールズリバー (神奈川、滋賀)から購入したSprague-Dawley系ラットとした。調査対象試験は2000~2011年にかけて我々の施設で実施の4週試験(10週齢、雄:1132匹、雌:1120匹)、13週試験(19週齢、雄:1317匹、雌:1349匹)及び26週試験(32週齢、雄:1015匹、雌:1018匹)とし、対照群にみられた腫瘍及び前癌病変についてその発現状況を調査した。【結果とまとめ】10週齢では、雌雄共に腫瘍性病変の発生は認められなかった。19週齢ラットでは悪性リンパ腫、赤白血病、腎臓の腎芽腫、乳腺の腺癌、下垂体の前葉腺腫、皮膚の基底細胞腫、胸腺腫、甲状腺のろ胞腺癌及びC細胞腺腫、32週齢ラットでは脳の稀突起膠細胞腫、頭蓋腔の悪性神経鞘腫、悪性組織球腫、乳腺の線維腺腫、皮膚の基底細胞癌、顎下腺の腺癌、舌の血管肉腫、子宮の内膜間質ポリープがみられ、これらの腫瘍の中では雌の下垂体腺腫、乳腺腺癌及び子宮の内膜間質ポリープの発生頻度がやや高かった。前癌病変は、10週齢では極めて低い発現に留まり、19及び32週齢では肝臓の変異細胞巣(0.3及び4.4%)及び下垂体前葉の限局性過形成(0.2及び3.8%)の発現は比較的高かった。本調査結果は、32週齢までの若週齢での自然発生性の腫瘍及び前癌病変の発現状況を示すとともに、本系統の老齢ラットで多発する一部の腫瘍は若週齢においても腫瘍又は前癌病変としてみられることを示した。

<sup>1)</sup> Natural occurrence of neoplastic lesions in young Sprague-Dawley rats. J Toxicol Pathol 2011;24:37-40.

# 発表者索引

(数字は演題番号)

<b>A</b>		<b>E</b>		原 陽子	P-044
足立 健児	P-035	枝元 洋	P-065	原田 孝則	P-025, P-042, P-047, P-052
相原 尚之	P-040, P-041	<b>F</b>		春口 咲良	P-078
相磯 成敏	P-057, P-103	笛木 修	P-102	春木 美那都	P-075
赤根 弘敏	P-059, P-060, P-070, P-096, P-098	藤井 悦子	P-035	長谷川 和成	P-046, P-085
赤荻 徳雄	P-071	藤川 康浩	P-087	橋本 希	P-091, P-094
AKARE, Sandeep	P-087	藤澤 可恵	P-002	橋本 知水	P-034, P-069
明間 聡	P-047	藤島 純子	P-029	蓮見 恵司	P-096
明間 聡史	P-052	深町 勝巳	P-031, P-089, P-092	畑 千恵	P-045, P-063
ALBUQUERQUE, R.J.C.	P-037	福田 良	P-044, P-050	畠山 洋文	P-053, P-107
ALEXANDER, David	P-092	福田 種男	P-071	早川 和宏	P-058, P-080, P-087
甘粕 晃平	P-102	福原 裕司	P-063	早川 拓也	P-104
AMBATI, J.	P-037	福永 賢輝	P-016	林 仁美	P-021, P-060, P-070, P-098, P-099
穴山 久志	P-044	福永 八千代	P-075	林 宏一	P-042
安藤 弘	P-088	福岡 順也	WS-06, P-032	林 正弘	P-021
安藤 稔	P-045, P-063	福島 昭治	P-020, P-057, P-103	林 清吾	P-033
安藤 亮	P-065	福山 朋季	P-042	林 修次	P-016
安藤 利恵	P-006	舟橋 諭美	P-039	日比 大介	WS-09, P-014, P-049
青木 豊彦	P-058, P-080	古川 文夫	P-074, P-101	一二三 佳恵	P-083
青山 博昭	P-042	古川 知宏	P-029	樋口 勝洋	P-072
荒川 真悟	P-011	二口 充	P-031, P-089, P-090, P-092	日置 孝徳	P-003
荒木 さおり	P-004	<b>G</b>		平川 公昭	P-029
浅岡 由次	P-007	GOLBAR, Hossain Md.	P-027	平田 暁大	WS-03
<b>C</b>		後藤 彩	P-071, P-080, P-087	広瀬 明彦	P-031, P-092, P-093
周 珊瑚	P-039	<b>H</b>		廣瀬 善信	P-084, P-095
千葉 裕子	P-042	萩原 昭裕	P-020, P-101	廣田 泰	P-049
茅野 友信	P-036	萩原 仁美	P-073	廣渡 知香	P-029
CHO, Young-Man	P-079, P-097, P-105	羽倉 昌志	P-080	本間 正充	P-097
<b>D</b>		浜倉 ひとみ	P-044	堀 遼太郎	P-044
土居 卓也	WS-14, P-034	浜村 政夫	P-051, P-076	堀 隆	P-032
土井 悠子	P-020, P-100	羽野 寛	P-005	堀端 克良	P-097
		原 明	P-084, P-095	星谷 達	P-006, P-106
				細井 理代	P-046, P-085
				細川 暁	P-058, P-071, P-080, P-087

胡 茜 P-039  
HUTTO, David P-087

## I

市川 智彩 P-027  
五十嵐 功 P-028  
池崎 信一郎 P-108  
今井 順 P-072  
今井 則夫 P-020, P-100  
今井 俊夫 P-104, P-105  
今井田 克己 P-091, P-094  
今泉 美波 P-013  
今岡 尚子 P-054  
猪又 晃 P-071, P-080, P-087  
井上 薫 P-023, P-024, P-033, P-061, P-062  
井上 達史 P-091, P-094  
井上 知紀 P-014, P-073  
井上 義之 P-089, P-090  
乾 直美 P-050  
入江 かをる P-023, P-061, P-062  
石上 紀明 P-049  
石井 雅己 P-104  
石井 雄二 WS-07, P-014, P-015, P-017  
石村 美祐 P-044  
磯部 厚志 P-073  
磯部 香里 P-035  
伊藤 強 P-055  
伊藤 格 P-072  
伊藤 豊志雄 P-012  
井澤 武史 WS-11, P-001, P-002, P-027, P-029  
泉 啓介 P-081

## J

JANG, Hosong P-048  
金 美蘭 P-014, P-015, P-017

## K

角 将一 P-045, P-063  
甲斐 清徳 P-011, P-028  
梯 アンナ P-018, P-019, P-030  
柿沼 千早 P-003  
上家 潤一 P-004, P-012, P-040, P-041  
上村 裕洋 P-029  
神鳥 仁志 P-044  
金子 公幸 P-045, P-063  
KANG, Jin Seok P-048  
KANG, Jongkoo P-048  
姜 鍾求 P-058  
蟹沢 成好 P-073  
神吉 将之 P-008, P-019  
菅野 純 P-031, P-092, P-101  
菅野 和夫 P-104  
菅野 剛 P-051, P-076  
笠原 健一郎 P-065  
樫村 茜 P-040, P-041  
片桐 卓 P-103  
加藤 淳彦 WS-10, P-035  
可徳 小四郎 P-051, P-076  
勝田 修 P-066  
河部 真弓 P-074, P-100  
川迫 一史 P-069  
花見 正幸 P-075  
剣持 明 P-022, P-060, P-096, P-099  
木島 綾希 P-014, P-015, P-017  
KIM, Duyeol P-048  
KIM, Myoungjun P-048  
金 明俊 P-058  
木本 直哉 P-013  
木村 彩子 P-038, P-067  
木村 均 P-072  
金田一 克 P-021  
木下 勇一 P-038, P-067  
岸 宗佑 P-091, P-094  
北野 光昭 P-008  
KO, Kyeongnam P-048

小林 梓 P-051, P-076  
小林 一男 P-036  
小林 亮介 P-004  
小林 稔秀 P-045, P-063  
児玉 安史 P-077, P-078  
児玉 幸夫 P-015, P-017  
小泉 治子 P-053, P-107  
小嶋 五百合 P-025  
小島 肇 S-4  
爰島 洋子 P-012  
小松 加代子 P-045  
小坂 忠司 P-042  
久保 喜一 P-088  
工藤 佳代子 P-108  
隈部 志野 P-051, P-076  
熊谷 睦 P-042  
久野 博司 P-075  
久野 壽也 P-084, P-095  
畔 満喜 P-067  
黒田 淳二 P-036  
黒田 顕 P-015, P-017  
串田 昌彦 WS-01, P-030  
楠岡 修 P-006, P-106  
桑原 真紀 P-025, P-042, P-047, P-052  
桑村 充 P-001, P-002, P-027

## L

頼 彦長 P-038  
LEE, Miju P-048  
李 美珠 P-058  
LEE, Yonghoon P-048  
LI, Yinghua P-048  
李 英花 P-058  
龍 訥 P-010

## M

前田 尚之 P-043  
前野 智和 P-093  
牧野 俊彦 WS-12, P-028  
丸山 喜正 P-036  
丸山 裕子 P-003  
増野 功一 P-002  
松本 清 P-044

松本 正博	P-026	中村 厚	P-106	太田 恵津子	P-071, P-080, P-087
松尾 沙織里	P-023, P-024, P-033, P-061, P-062	中村 隆一	P-064	太田 泰史	P-046, P-085
松島 圭太	P-108	中野 今日子	P-071, P-080, P-087	大塚 亮一	P-025
松嶋 周一	P-002	中野 裕子	P-091, P-094	大山 謙一	P-088, P-093
松下 幸平	P-015, P-017	中島 弘尚	P-101	大石 久仁彦	P-107
松浦 哲郎	P-068, P-077, P-078	中島 信明	P-025, P-042, P-047, P-052	大石 裕司	P-026
三城 弥範	P-038, P-067	中山 裕之	P-055, P-056	岡部 恭子	P-008, P-016, P-018
満石 三喜男	P-051, P-076	中澤 朋美	P-006	岡村 俊也	P-106
三森 国敏	P-021, P-022, P-059, P-060, P-070, P-096, P-098, P-099	奈良間 功	P-046, P-068, P-077, P-078, P-085	岡崎 修三	P-106
宮島 留美子	P-046, P-085	二宮 芙美子	P-091, P-094	岡崎 泰昌	P-039
宮本 庸平	P-007	西川 秋佳	P-014, P-023, P-024, P-033, P-079, P-097, P-100, P-102, P-104, P-105	大波 冴子	P-097, P-105
三好 昌夫	P-035			小野 敦	P-022
三好 征司	P-053, P-107			小野田 訓子	P-013
MOON, Jemin	P-048	西元 俊恵	P-005	小野寺 博志	P-102
森 郁夫	P-080	西村 哲治	P-093	小野里 知哉	P-036
森本 純司	P-037	西村 友成	P-064	押方 孝文	P-051, P-076
盛田 怜子	P-021, P-059, P-096, P-098, P-099	野口 真紀	P-075	尾山 武	P-082
森山 亜紀子	P-029	能美 健彦	P-014, P-097	尾崎 清和	P-068, P-077, P-078
本橋 昌也	P-005	野中 瑞穂	P-102	小澤 正吾	S-2, P-023, P-024
本岡 覚	P-058	能登 貴久	P-026		
村上 雄一	P-026	沼野 琢旬	P-074, P-101		
武藤 朋子	P-005				
武藤 倫弘	P-083				
名生 賢介	P-013				
	<b>N</b>		<b>O</b>		<b>P</b>
永井 裕崇	P-039	落合 忍仁	P-064	PARK, Sunhee	P-048
長野 嘉介	P-020, P-103	小笠原 裕之	P-064	朴 善熙	P-058
長澤 明道	P-088	小縣 昭夫	P-088, P-093		
長瀬 孝彦	P-072	緒方 聖也	P-043		<b>R</b>
永田 百合子	P-045, P-063	小川 久美子	P-014, P-015, P-017, P-023, P-024, P-061, P-062, P-079, P-097, P-100, P-102, P-105	RODRIGUEZ, Sebastian	P-056
永谷 真理子	P-064, P-065				
内木 綾	WS-02, P-009	荻原 喜久美	P-004		<b>S</b>
内藤 一嘉	P-072	大橋 功	P-075	三枝 由紀恵	P-102
中田 理美	P-064	大平 東子	P-065	齋藤 亜弓	P-079
中江 大	P-088, P-093, P-102	大石 巧	P-022, P-059, P-060, P-070	齋藤 文代	P-070
中釜 斉	P-083	大野 泰雄	特別講演 I	齊藤 育江	P-088
		大沼 彩	P-025, P-042, P-047, P-052	齋藤 典子	P-079
				斎藤 翼	P-065
				坂本 洋平	P-024
				坂本 義光	P-093
				坂岡 篤	P-073
				坂下 悠	P-004
				酒田 昭彦	P-005
				真田 裕子	P-013

三分一所 厚司 P-011, P-028, P-043, P-054  
 佐野 智弥 P-077, P-078  
 竿尾 光祐 P-091, P-094  
 佐々木 啓 P-069  
 佐々木 朋 P-038, P-067  
 佐藤 旭 P-047  
 佐藤 順子 P-012, P-034  
 佐藤 菜名子 P-012  
 佐藤 慎哉 P-009  
 佐藤 洋 P-003  
 佐山 絢子 P-054  
 関 将章 P-044  
 関 由妃 P-071, P-080, P-087  
 妹尾 英樹 P-057, P-103  
 時 亮 P-079  
 柴野 隆司 P-107  
 柴田 雅朗 P-037  
 渋谷 淳 P-021, P-022, P-059, P-060, P-070, P-096, P-098, P-099  
 七野 裕 P-049  
 志賀 敦史 P-085  
 島田 美千代 P-071  
 嶋田 悠子 P-042, P-047, P-052  
 清水 文 P-044  
 清水 秀夫 P-092  
 下井 昭仁 P-053, P-107  
 下村 和裕 S-3  
 下内 孝司 P-049  
 霜山 奈津美 P-006  
 SHIN, Sunhee P-048  
 篠塚 淳子 WS-13  
 白井 勝 P-005  
 白井 智之 P-009, P-010  
 白岩 和己 P-048  
 白木 彩子 P-059, P-070  
 白木 克尚 P-026  
 代田 欣二 P-004, P-012, P-040, P-041  
 志賀 敦史 P-046  
 相馬 克実 P-042, P-047, P-052

園田 二郎 P-058, P-071, P-080, P-087  
 早場 純子 P-073  
 菅沼 彰純 P-080  
 杉江 茂幸 P-082  
 勝呂 繭子 P-074, P-100  
 酒々井 眞澄 P-031, P-089  
 酒々井 眞澄 P-090, P-092  
 鈴木 浩悦 P-033  
 鈴木 穂高 P-025  
 鈴木 勇 P-108  
 鈴木 勝也 P-045  
 鈴木 和彦 P-021, P-022, P-059, P-060, P-070, P-096, P-098, P-099  
 鈴木 雅実 S-1, P-035  
 鈴木 周五 WS-04, P-009  
 鈴木 倫 P-045, P-063  
 鈴木 洋子 P-011, P-028  
 鈴木 唯 P-013  
 鈴木 裕太 P-014

## T

多田 幸恵 P-088  
 多胡 善幸 P-018  
 田原 享 P-036  
 田尻 正喜 P-008, P-016, P-018  
 高場 克己 P-013  
 高田 千絵 P-013  
 高田 早苗 P-043  
 高木 みづほ P-075, P-108  
 高橋 映里佳 P-041  
 高橋 博 P-088  
 鷹橋 浩幸 P-005  
 高橋 美和 P-023, P-024, P-033, P-061, P-062  
 高橋 尚史 WS-08, P-025, P-042, P-047, P-052  
 高橋 智 P-009, P-010  
 高井 有一 P-050  
 高倉 郁朗 P-036

高見 成昭 P-046, P-085, P-105  
 高信 健司 P-057, P-103  
 高須 千絵 P-081  
 高須 伸夫 P-002  
 高須 伸二 P-015, P-017, P-079, P-083  
 高月 峰夫 P-089, P-090  
 武田 真記夫 P-025  
 武井 由弘 P-107  
 武下 正憲 P-030  
 武田 賢和 WS-16, P-033, P-071, P-080, P-087  
 竹内 文乃 P-026  
 玉野 静光 P-020, P-101  
 田村 一利 P-006, P-065, P-106, P-108  
 田村 圭 P-023, P-024, P-061, P-062  
 田村 啓 P-036  
 田中 勲 P-005  
 田中 美有 P-027  
 田中 卓二 P-082, P-084, P-095  
 田中 伴典 P-032  
 谷 吉朗 P-043  
 谷合 枝里子 P-021, P-022, P-060, P-098, P-099  
 高橋 祐次 P-101  
 田崎 雅子 P-073  
 立松 正衛 P-079  
 田谷 一善 P-033  
 寺西 宗広 P-011, P-028  
 寺尾 壽子 P-073  
 寺島 ゆかり P-036  
 富樫 裕子 P-007  
 富田 真理子 P-025  
 友成 由紀 P-034, P-069  
 鳥井 幹則 P-002  
 豊田 武士 P-079, P-097, P-105  
 豊國 伸哉 P-039  
 TRITSCHER, Angelika  
 特別講演Ⅱ



坪田 健次郎	WS-17	和久井 信	P-005	山川 けいこ	P-091, P-094
螺良 愛郎	P-038, P-067	WANG, Liyun	P-059, P-060, P-070, P-099	山川 誠己	P-108
土谷 稔	P-012, P-034, P-069	鰐淵 英機	P-008, P-016, P-018, P-019, P-030	山川 佳香	P-026
土屋 紀子	WS-15, P-002	渡辺 元	P-033	山本 絵美	P-002
津田 洋幸	P-031, P-089, P-090, P-092	渡辺 純	P-053, P-107	山本 亮太	P-045, P-063
辻 菜穂	P-068, P-078	渡辺 満利	P-053, P-107	山中 秀徳	P-070
塚本 徹哉	P-079, P-086	渡辺 武志	P-050	山野 荘太郎	P-008, P-016, P-019, P-030
築館 一男	P-058, P-080, P-087	渡辺 智宏	P-043	山崎 秀樹	P-050
鶴本 和子	P-075	魏 民	WS-05, P-008, P-016, P-018, P-019, P-030	山手 丈至	P-001, P-002, P-027, P-029
堤 秀樹	P-074	WIJESUNDERA, Kavindra	P-027	山内 啓史	P-050
<b>U</b>				柳原 五吉	P-092
内田 和美	P-045, P-063			矢野 範男	P-088
内田 和幸	P-055, P-056, P-065	<b>X</b>		姚 玉林	P-066
上田 英夫	P-042	XIE, Xiao-Li	P-018	安野 弘修	P-050
植田 芳英	P-046, P-085	謝 曉利	P-008, P-030	安野 恭平	P-004
上原 範久	P-038, P-067	徐 結苟	P-031, P-089, P-090, P-092	横平 政直	P-091, P-094
梅田 ゆみ	P-057, P-103			横井 亮平	P-036
梅村 隆志	P-014, P-015, P-017	<b>Y</b>		横尾 諭	P-049
梅屋 直久	P-003	矢吹 慎也	P-072	横内 友祐	P-054
浦野 浩司	P-074	八舟 宏典	P-021, P-022, P-059, P-096, P-098, P-099	吉田 緑	P-023, P-024, P-033, P-061, P-062, P-100
<b>V</b>				吉田 敏則	P-025, P-042, P-047, P-052
VAN GESSEL, Yvonne	P-087	山田 萌	P-040, P-041	吉川 剛	P-029
<b>W</b>		山田 直明	P-012, P-034, P-069	吉松 優	P-011
若林 敬二	P-083	山口 崇	P-011	義澤 克彦	P-038, P-067
若林 伸	P-041	山口 格	P-013	湯浅 敦子	P-003
涌生 ゆみ	P-034, P-069	山口 悟	P-025	湯浅 隆宏	P-001
		山口 裕子	P-006, P-106	塚 貴司	P-038, P-067
				湯澤 勝廣	P-088

# IATP レクチャー

本要旨は、国際毒性病理学専門家協会（International Academy of Toxicologic Pathology, IATP）が日本毒性病理学会の後援のもと、2012年2月1日（水）に一橋記念講堂（東京都千代田区）で開催したレクチャーの抄録です。附録として掲載しますので、ご参照ください。

## Review of Rodent Pulmonary Lesions: Morphology and Risk Assessment

**R. R. Maronpot, DVM, MS, MPH**

Representative examples of non-neoplastic and neoplastic changes in the lower respiratory system (trachea and lungs) will focus primarily on rat and mouse species with occasional examples from dog and monkey studies. Toxicity induced lesions from systemic as well as inhalation studies encompass a finite number of pathological changes in the trachea and lungs. A firm understanding of microanatomy facilitates an understanding of the pathogenesis of non-neoplastic changes, including non-neoplastic proliferative responses. Likewise, comparative microanatomy helps to understand the differences in responses between species used in preclinical studies and human lung responses. For non-neoplastic changes the recent INHAND nomenclature will be emphasized. Neoplastic disease will emphasize benign and malignant primary pulmonary cancers of rodents, including presentation of background tumor incidences in commonly used rats and mice. Classification of rodent pulmonary neoplasms compared with human lung tumor classification will be presented. A brief discussion of adaptive and adverse pulmonary responses in preclinical studies and relevance to human health risk will be presented.

### INHAND Reference

Renne, R., Brix, A., Harkema, J., Herbert, R., Kittel, B., Lewis, D., March, T., Nagano, K., Pino, M., Rittinghausen, S., Rosenbruch, M., Tellier, P., and Wohrmann, T. (2009). Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract. *Toxicol Pathol* 37, 5S-73S.

## 第 28 回日本毒性病理学会講演要旨集

編 集 第 28 回日本毒性病理学会総会および学術集会事務局  
国立医薬品食品衛生研究所 病理部  
〒 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

責任者 西川 秋佳

印刷・製本 (株)アイペック

# ラボ空間の最適環境づくりを お手伝いします。

研究用試薬

研究用総合機器

臨床検査薬

臨床検査用機器

O A 機器

事務用機器

## 尾崎理化株式会社

本 社 神奈川県相模原市緑区根小屋1888  
〒252-0153 電話 042(784)2525 FAX 042(784)2555  
E-mail:ozaki@green.ocn.ne.jp  
URL<http://www.ozakirika.co.jp/>

横浜営業所 横浜市緑区いぶき野31-10  
〒226-0028 電話 045(988)0531 FAX 045(988)0532  
E-mail:ozaki.y@jeans.ocn.ne.jp

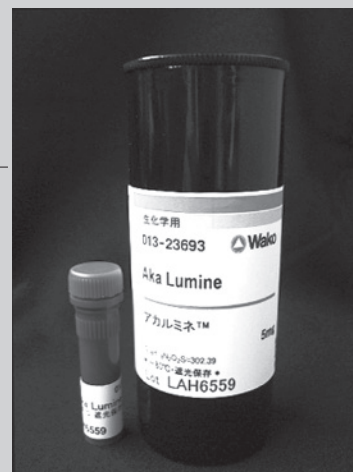
多摩営業所 東京都八王子市長沼町200-6  
〒192-0907 電話 042(637)2200 FAX 042(632)7212  
E-mail:ozatama@coral.ocn.ne.jp

# アカルミネ™

## 近赤外発光ルシフェリンアナログ

本品は670～680nm\*に発光ピーク(図1)をもつルシフェリンアナログです<sup>1),2)</sup>。水、ヘモグロビンの吸収を受けにくい生体の窓(図2)に発光ピークをもつため生体深部の*in vivo*イメージングに適しています<sup>3)</sup>。

是非イメージング実験の際にご活用下さい。



### 特長

- ◆ 近赤外発光基質
- ◆ 発光波長 670～680nm\*
- ◆ 水・ヘモグロビンの吸収を受けにくい
- ◆ *in vivo*イメージングに最適

\*北米産ホタル(*Photinus pyralis*)由来ルシフェラーゼを使用した場合

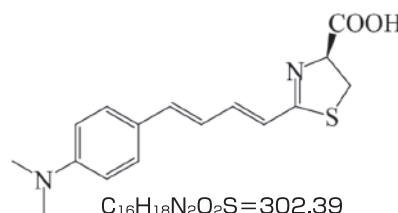


図1. 発光波長

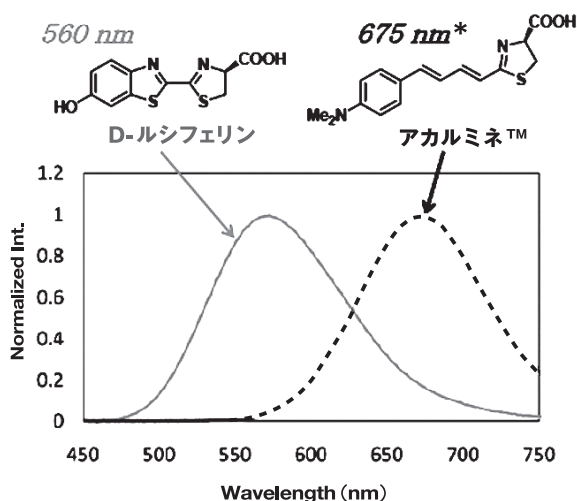
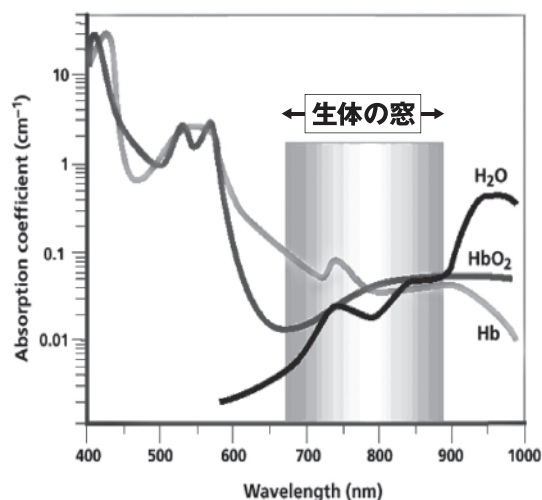


図2. 生体の窓



Weissleder, R.: *Nat. Biotechnol.*, 19, 316 (2001) より引用。

### 参考文献

- 1) 牧 昌次郎: 光学, **39** (7), 320 (2010).
- 2) 牧 昌次郎: 和光純薬時報, **79** (4), 2 (2011).
- 3) Tromberg, B. J., Shah, N., Lanning, R., Cerussi, A., Espinosa, J., Pham, T., Svaacsand, L. and Butler, J.: *Neoplasia*, **2**, 26 (2000).

コードNo.	品名	規格	容量
017-23691	アカルミネ™	生化学用	1mg
013-23693			5mg

## 和光純薬工業株式会社

本社: 〒540-8605 大阪府中央区道修町三丁目1番2号  
 東京支店: 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号  
 営業所: 北海道・東北・筑波・東海・中国・九州

問い合わせ先

フリーダイヤル: 0120-052-099 フリーファックス: 0120-052-806

URL: <http://www.wako-chem.co.jp>

E-mail: [labchem-tec@wako-chem.co.jp](mailto:labchem-tec@wako-chem.co.jp)

整合性確認  
(QC)サービス

申請資料の  
作成とレビュー

医薬品開発をサポートする  
**Three S Japan**

翻訳サービス

医薬品の開発  
コンサルティング

クライアントニーズの実現に向けて誠意をもってサポートする  
医薬品開発の専門家集団 スリーエス・ジャパン

医薬品開発のCMC、非臨床、臨床および市販後までをトータルでサポート

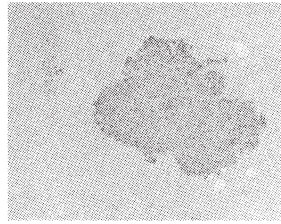
医薬品企業で実績を積んだ経験豊富な専門スタッフによるきめ細かな対応

医師主導型の治験および臨床研究のサポートとして、あらゆるニーズに対応

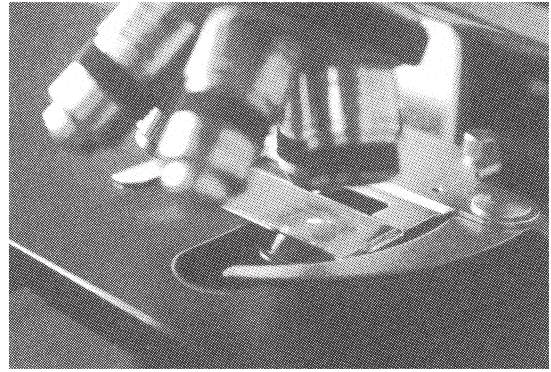
<http://www.3sjapan.com>

## DIMS医科学研究所は

化学物質の発がん性の有無を短期的に予測することが可能な**中期発がん性試験**を開発確立した研究所です。そのユニークな方法と膨大な過去の成果から国際的に高い信頼と評価を得ており、新規化学物質の開発を推進する上で重要なデータを提供することができます。



GST-P陽性細胞染



### 【受託試験の内容】

医薬品、農薬、食品添加物などについて、マウスまたはラットを用いた下記の試験をGLP対応により実施いたします。

- 1 中期発がん性試験  
(肝、膀胱、胃、腎臓、肺、甲状腺、鼻腔、皮膚等)
- 2 中期多臓器発がん性試験
- 3 発がん性試験(がん原性試験)
- 4 一般毒性試験(単回および反復投与毒性試験)
- 5 病理組織標本の作製及び病理組織学的検査
- 6 肝癌肺自然転移モデル

中期発がん性試験開発ラボ

# DIMS

株式会社 DIMS医科学研究所  
DIMS Institute of Medical Science, Inc.

〒491-0113 愛知県一宮市浅井町西浅井郷裏64番地  
PHONE 0586-51-1201(代) FAX 0586-51-5634  
E-mail : query@dims.co.jp  
URL : http://www.dims.co.jp



関連分子を幅広く調べるために

## 抗体サンプラーキット



ウェスタンブロットや  
免疫染色など  
用途別に少量の抗体を  
多品目欲しい…

パスウェイ分子、  
関連分子を調べたい  
でも1点〇万円の抗体を  
何本も買えない…

サンプラーキットは  
便利だけど  
必要な抗体が含まれてない…  
不要な抗体が含まれている…

Abgent社のサンプラーキットなら

- キット内容を自由に組み合せていただけます
- 抗体(20μg)1点あたり**10,500円!**
- 豊富な製品群から**5点以上**お選び下さい

	Apoptosis 521製品		Autophagy 207製品
	Acetylation 360製品		Methylation 218製品
	Neurosciences 985製品		Phosphospecific 597製品
	Stem Cell 1145製品		Sumoylation 109製品
	Ubiquitination 242製品		

サンプラーキット対応抗体リストは  
弊社ウェブサイト内「商品情報」からご覧いただけます

(国内販売元)

**iwai 岩井化学薬品株式会社**

本社：〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-2-10  
営業本部：〒101-0032 東京都千代田区岩本町1-5-11  
営業所：筑波・多摩・三島・横浜・柏

●資料請求・お問合せ  
試薬サポートグループ  
TEL : 03-3241-2570 FAX : 03-3270-2960  
URL <http://www.iwai-chem.co.jp/>

## 新製品ニュース

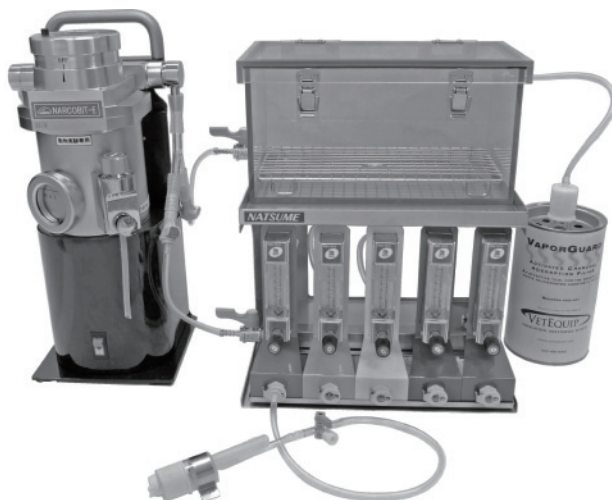
### 販売開始 KN-1071・NARCOBIT-E (II型)

新型実験小動物用簡易吸入麻醉装置の出荷を開始しました。

～豊富な麻醉関連商品群で研究をサポートします。～

「NARCOBIT-E」から得られたノウハウを基に  
基本の機能を再検討し、部品構成を絞り込みました。  
オプション群から「必要な機能」を「必要なだけ」選び  
セットアップすることにより、必要のない機能を省き、  
導入コストを大幅に下げることができます。

- ・ ラット・マウスなどの実験小動物に最適。
- ・ イソフルランとセボフルランの2タイプから選択。
- ・ 周辺機器との組み合わせで複数の動物に使用可能です。  
(マウス 1～10匹、ラット 1～7匹程度)



仕様、価格等は弊社までお問い合わせください。

●理化学器械

●基礎医学器械

●薬学研究器械

●実験動物飼育管理機器

●医科器械一般



株式会社 夏目製作所  
Lab Products 社アジア総代理店

本社 〒113-8551 東京都文京区湯島 2-18-6  
TEL: 03-3813-3251 FAX: 03-3815-2002  
http://www.nazme.co.jp

大阪 〒565-0082 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-7-18  
彩都バイオヒルズセンター 3F  
TEL: 072-646-9311 FAX: 072-646-9300

## バイオ研究のパートナー

## 株式会社ケー・イー・シー

### ◎病理組織学的検査

#### 病理組織標本作製 (医薬品GLP対応)

HE染色、特殊染色、免疫組織化学的染色、  
酵素組織化学的染色

#### 病理組織学的検査

Non-GLP試験 (安全性試験、薬効薬理試験等)  
の病理組織標本作製及び評価

#### 硬組織標本作製 (医薬品GLP対応)

非脱灰研磨標本作製  
非脱灰凍結標本作製

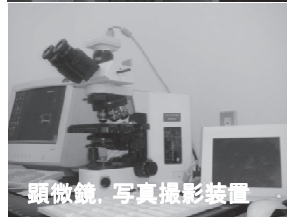
### ◎実験動物の飼育管理

### ◎薬理・安全性試験受託

### ◎研究者・技術者派遣

### ◎試薬提供

ヒト・各種動物組織由来製品  
血液由来製品など



- 本社・営業部 〒604-8423  
京都府京都市中京区西ノ京西月光町40番地  
Tel: 075-801-9311 Fax: 075-801-7688
- 東京支社 〒604-8423  
東京都台東区上野1-4-4 藤井ビル3F
- バイオサイエンス事業部 病理部 〒520-3001  
滋賀県栗東市東坂531-1  
Tel: 077-558-3971 Fax: 077-558-3972  
E-mail: pathology@kacnet.co.jp

詳しくは弊社ホームページをご覧ください URL: <http://www.kacnet.co.jp>





新たな夢と希望、日本クレアがお手伝いいたします。

はじまる、未来への一歩

### マウス・ラット

#### ● Closed Colony

- マウス Jcl:ICR
- ラット Jcl:SD Jcl:Wistar  
BrlHan:WIST@Jcl(GALAS)

#### ● MCH (Multi Cross Hybrid)

- マウス Jcl:MCH(ICR)

#### ● Inbred

- マウス C3H/HeNjcl C3H/HeJcl\*  
C57BL/6Njcl C57BL/6Jcl\*  
BALB/cAjcl BALB/cByJcl\*  
FVB/Njcl DBA/2Jcl\* 129<sup>Ter</sup>/Svjcl
- ラット F344/Jcl ACI/Njcl

#### ● 疾患モデル

##### 免疫不全モデル

- マウス BALB/cAjcl-nu FOX CHASE SCID\*  
C.B-17/lcr-scld Jcl  
NOD/Shijic-scld Jcl  
ALY<sup>o</sup>/Nscjcl-aly/aly
- ラット F344/Njcl-rnu

##### 1型糖尿病モデル

- マウス NOD/Shijcl

##### 2型糖尿病モデル

- マウス KK/Tajcl KK-A<sup>y</sup>/Tajcl  
BKS.Cg-+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>/Jcl\*  
BKS.Cg-m+/+Lepr<sup>db</sup>/Jcl\*  
BKS.Cg-m+/m+/Jcl\*

- ラット GK/Jcl SDT/Jcl

##### アスコルビン酸合成能欠如モデル

- ラット ODS/Shijcl-od/od

#### ● 疾患モデル

##### 腎糸球体変性モデル

- マウス FGS/Ngalcl (維持系統)

##### かゆみ誘発による皮膚炎モデル

- マウス NC/jicJcl (維持系統)

##### 関節リウマチモデル

- マウス SKG/Jcl

##### 外用保湿剤・外用殺菌消毒薬効果検証モデル

- マウス NOA/Jcl

#### ● 遺伝子改変動物

##### 短期発ガン性試験モデル

- マウス Jic:CB6F1-Tg rasH2@Jcl  
Jic:CB6F1-nonTg rasH2@Jcl

##### ヒト早発性老化症候群モデル

- マウス klotho/Jcl

##### アレルギーモデル

- マウス OVA-IgE (卵アレルギー)  
(BALB/cA-TgIgE-H01-4/Rin TgIgE-ΔL01-4/Rin)cl)\*  
TNP-IgE (化学物質アレルギー)  
(BALB/cA-TgIgE-Hb4/Rin TgIgE-ΔLb4/Rin)cl)\*  
\*国際命名規約による系統名

#### ● Hybrid

- マウス Jcl:B6C3F1 Jcl:BDF1

#### ● Germfree

- マウス IQ1/Jic[Gf](ICR)

\* \*\* This substrain is at least [a number>20 by definition] generations removed from the originating IAX<sup>o</sup> Mice strain and has NOT been re-infused with pedigreed stock from The Jackson Laboratory. \*

### その他の取り扱い動物

#### ● (財) 実験動物中央研究所維持系統

#### ● スンクス

- Jic:Sun-Her Jic:Sun-Ler

#### ● サル類

- カニクイザル (Indonesia)  
マーモセット EDM:C.Marmoset(jic) (国内生産)

#### ● Taconic社遺伝子改変動物

- Taconic Transgenic Models™ (TTM™)
- Taconic Emerging Models
- TTM control Lines
- Taconic Knockout Repository 他

#### 実験動物用飼料

- 一般動物用飼料/家畜・家禽試験用飼料/放射線滅菌飼料/特殊実験用配合飼料/缶詰/成分分析

#### 器具・器材

- 飼育ケージ/飼育機・ラック/自動飼育システム/クリーンエアシステム/バイオハザード対策システム/空調設備・排水処理システム/管理・実験機器/施設計画コンサルティング

#### 受託業務

- 微生物学的クリーニング/トランスジェニック動物作製/ノックアウトマウスの作製/受精卵採取・凍結処理/凍結受精卵の供給/系統維持及び生産/各種処置動物作出/各種受託試験 他

#### 関連業務

- 動物輸出入/微生物モニタリング/遺伝子モニタリング/各種データ/情報サービス

ひとつの生命から未来を見つめる



日本クレア株式会社

www.CLEA-Japan.com

東京AD部	〒153-8533	東京都目黒区東山1-2-7	TEL.03-5704-7123 (代)
大阪AD部	〒564-0053	大阪府吹田市江の木町6-5	TEL.06-4861-7101 (代)
東京器材部	〒153-8533	東京都目黒区東山1-2-7	TEL.03-5704-7600 (代)
大阪器材部	〒564-0053	大阪府吹田市江の木町6-5	TEL.06-4861-7105 (代)
札幌出張所	〒063-0849	札幌市西区八軒九条西10-4-28	TEL.011-631-2725 (代)
仙台出張所	〒983-0047	仙台市宮城野区銀杏町14-12	TEL.022-295-9731 (代)

## 世界に類を見ない大規模な吸入試験施設

### 安全性試験の内容

- 吸入毒性試験
- 経口毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験
- 微生物変異原性試験 (ガス・揮発性物質 可)
- 培養細胞染色体異常試験 (ガス・揮発性物質 可)
- 培養細胞を用いる小核試験
- 哺乳動物を用いる小核試験

- その他被験物質の特性により、特殊な検査の追加や試験方法についてもご相談に応じます。

## 日本バイオアッセイ研究センター

【連絡先】 企画調整部 企画課

〒257-0015 神奈川県秦野市平沢2445

電話 0463-82-3911

FAX 0463-82-3860

E. mail : baio@jisha.or.jp

# 病理組織標本作製は

## さらなる進化へ

「病理用切り出しフォルダー」好評発売中！  
詳細はwebにて掲載しております。http://www.biopathology.jp

### ●組織標本作製

HE染色標本作製(医薬品、化学物質、農薬GLP:MSS対応、非GLP対応など)  
特殊染色標本作製 PAS, MT, Azan, LUNA, Bodian 染色など多数)  
免疫組織化学染色(CD関連IL抗体, TUNEL, 8-OHdG, 4HNE, HEL等多数)  
凍結切片・凍結非脱灰標本作製(脂肪染色・免疫染色対応)

### ●組織学的検査

一般病理組織学的検査  
開発スクリーニングにおける病理組織学的検討  
作用メカニズム・作用部位等の基礎検討における組織学的検討  
病態動物における組織学的検討

### ●病理学的研究コンサルタント

研究企画から最終報告書まで

病理組織標本作製および検査

## 株式会社 バイオ病理研究所

Biopathology Institute Co.,Ltd

〒873-0511

大分県国東市国東町小原1200-2

TEL:0978-72-0454 FAX:0978-72-2320

E-Mail: mail@biopathology.jp

URL : http://www.biopathology.jp



## 株式会社 化合物安全性研究所

**医薬品開発における生殖毒性試験及び医療機器の  
生物学的安全性試験を得意としています。**

### 事業概要

非臨床試験部門

医薬品、医療機器、農薬、化学物質、化粧品、食品添加物、  
健康食品、動物用医薬品等の安全性評価ならびに薬理評価

臨床試験部門

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験

### お問い合わせ先

本社／研究所

〒004-0839 札幌市清田区真栄 363-24 札幌ハイテック真栄  
TEL 011-885-5031 FAX 011-885-5313

東京事務所

〒100-0016 東京都台東区台東 4-10-7 岸本ビル2階  
TEL 03-3831-5810 FAX 03-3831-5818

E-mail [info@ka-anken.co.jp](mailto:info@ka-anken.co.jp) URL <http://www.ka-anken.co.jp>

# おなかの中から 明日を変える。



・・・ 情熱がたくさんつまった、ヤクルトの乳製品 ・・・

生きたまま腸にとどいて働く乳酸菌シロタ株を、手軽に美味しく摂っていただきたい。  
みなさまの健やかな生活づくりを応援したい。熱い思いが実を結び、乳酸菌飲料「ヤクルト」は誕生しました。  
「ヤクルト」「ヤクルト400」の乳酸菌 シロタ株をはじめ、ビフィズス菌飲料「ミルミル」のB. プレーベ・ヤクルト株など、  
これまで培ってきた研究の歴史と成果が、ヤクルトのすべての乳製品に生きています。

人も地球も健康に  
**Yakult**

株式会社ヤクルト本社／東京都港区東新橋 1-1-19 〒105-8660 TEL.03(3574)8960

＜商品のお申込み・お問合せ＞ ☎0120-11-8960 (受付時間 9:00~17:30)  
お客さま相談センター イイ ヤクルト (土・日・祝日・年末年始を除く)

<http://www.cmic.br.co.jp>



- 薬物動態専門 ●英語堪能
  - 営業経験がある など
- 社員募集中

詳しくは当社までお問い合わせください。

## 株式会社シミックバイオリサーチセンター

医薬品の安全性と有効性を  
確認するために非臨床試験を実施。

特に循環器と呼吸器系に自信！

株式会社シミックバイオリサーチセンター

CMIC BIORESEARCH CENTER Co.,Ltd.

本社  
〒408-0044 山梨県北杜市小淵沢町10221  
TEL 0551-36-2455 FAX 0551-36-3895

東京オフィス  
〒141-0031 東京都品川区西五反田7-10-4 金剛ビル8F  
TEL 03-5843-4015 FAX 03-3779-6113

主な受託試験

- 毒性試験
- 安全性薬理試験
- 薬効薬理試験：呼吸・循環器・炎症・外科処置を伴うモデル作製・その他
- 薬物分析試験
- 病態モデル作製・販売
- コンサルティング
- メディカルライティング

その他の試験についてもお問い合わせください。

# harlan



皆様のより良い研究のために。



## Harlan Laboratories ハーランラボラトリーズジャパン株式会社



北米



スイス



ドイツ



英国



スペイン

Harlan Laboratoriesは、世界50カ所、25カ国に展開するグローバルCROです。

- Wistar Hannover rat における世界トップクラスの試験実績
- 高度な技術を有するテクノロジストによる試験（がん原性、長期毒性、吸入毒性）
- 最新鋭の分析機器・設備
- 日本人モニターによる試験進捗管理とスポンサーへの報告
- 高品質で全世界に安定供給されるハーラン統一ブランドの実験動物
- 欧米において施行された医薬品環境リスクマネジメントの完全対応と実績

JSTP

### 第28回日本毒性病理学会総会及び学術集会

2012年2月2日（木）、3日（金）：一橋記念講堂

#### 【ランチョンセミナー】

2月2日（木）12:20～13:20 如水会館2F（一橋記念講堂隣）・スターホール

演題：毒性病理背景データの収集・評価に関する提言

（ハーランラボラトリーズ スイス 岩田聖）

お問い合わせ

harlan™

#### ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-15-19 AIOS 目黒駅前 905

TEL: 03-5791-3771 FAX: 03-5791-3772

e-mail でのお問い合わせ crs.jp@harlan.com



## Capitalize on Efficient and Timely Integration from Discovery through Proof of Concept

Covance combines world class service, scientific expertise, and a continuum of nonclinical toxicology and safety assessment services to provide greater efficiencies in meeting your drug development goals.

- Scientific thought leaders driving innovative service capabilities
- Development expertise across a wide range of therapeutic areas
- Team of over 30 Program Management personnel with 100% commitment to the execution of programs
- Designed and completed over 100 programs in the last 3 years for IND/CTA submission

To find out more about how our global investments can benefit you, visit [www.covance.com/toxicology](http://www.covance.com/toxicology).

**COVANCE**<sup>®</sup>

コーヴァンス・ジャパン株式会社

〒104-0031

東京都中央区京橋 3-12-7 京橋山本ビル 7F

TEL 03-5159-3362 FAX 03-5250-1234

THE AMERICAS +1.888.COVANCE (+1-888-268-2623) +1-609.419.2240

EUROPE/AFRICA +800.2682.2682 +44.1423.500888

ASIA PACIFIC +800.6568.3000 +65.6.5677333

[www.covance.com](http://www.covance.com)